

Günter Kampf (Hrsg.)

Hände-Hygiene im Gesundheitswesen

Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH

Günter Kampf

Hände-Hygiene im Gesundheitswesen

Mit 74 Abbildungen und 43 Tabellen



Springer

DR. GÜNTER KAMPF
Bode Chemie GmbH & Co.
Scientific Affairs
Melanchthonstr. 27
22525 Hamburg

ISBN 978-3-642-62908-2

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme

Kampf, Günter: Hände-Hygiene im Gesundheitswesen / Günter Kampf – Berlin; Heidelberg; New York; Hongkong; London; Mailand; Paris: Springer, 2002

ISBN 978-3-642-62908-2 ISBN 978-3-642-55718-7 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-642-55718-7

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

<http://www.springer.de>

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2003
Ursprünglich erschienen bei Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 2003
Softcover reprint of the hardcover 1st edition 2003

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Umschlaggestaltung: *design & production*, Heidelberg
Satz: Dieter Geib Desktop Publishing, Hamburg
Layout: Andreas Beling, Grafiker, Hamburg

Gedruckt auf säurefreiem Papier SPIN: 10889812 18/3920 – 5 4 3 2 1 0

Vorwort

„Die Notwendigkeit, die Hände zu desinfizieren wird immer bleiben“ – ange-sichts international steigender nosokomialer Infektionen könnte Ignaz Philipp Semmelweis' vor mehr als 150 Jahren formulierte These aktueller nicht sein. Tatsächlich erlebt die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit der Händehygiene in den letzten Jahren eine Renaissance. In den USA wird zunehmend anerkannt, dass die Hände-Desinfektion mit Einreibapräparaten der antiseptischen Waschung überlegen ist. Darauf weisen viele Veröffentlichungen und eine neue US-Richtlinie hin.

Mit Erregern wie HCV und Prionen sind in den letzten Jahren neue wissen-schaftliche Fragen nach der Effektivität der Wirkstoffe und nach Übertragungs-wegen aufgetaucht, die Wissenschaftler und Hersteller vor neue Herausforderungen stellen.

Ein weiterer Aspekt, der die Händehygiene in neuem Licht erscheinen lässt, ist der wachsende Kostendruck in den Kliniken. Die Häufigkeit nosokomialer Infektionen in vielen Ländern ist bekannt. Neuerdings treten in der Diskussion zunehmend die Kosten, die als Folge der infektiösen Komplikationen entstehen, in den Vorder-grund. Praxisnahe Kalkulationen zeigen, dass sich durch die Verbesserung der Händehygiene – insbesondere unter Anwendung alkoholischer Hände-Desinfek-tionsmittel – die Infektionsrate signifikant senken lässt und erhebliche Kosten ge-spart werden können. Direkt messbar ist dieser Effekt jedoch erst, wenn die unter-schiedlichen Budgets für den Produkteinkauf und die Infektionsbehandlung in Bezug zueinander gesetzt werden.

Spätestens hier zeigt sich, wie facettenreich das vermeintliche „low interest“ – Thema Händehygiene ist und wie groß der Einfluss auf weite Bereiche des Gesund-heitswesens. Im vorliegenden Buch werden daher alle Aspekte der Händehygiene umfassend beleuchtet. Als Nachschlagewerk konzipiert, gibt es wissenschaftlich fun-dierte und gleichzeitig praxisorientierte Antworten. Zum Beispiel mit Untersuchun-gen zur epidemiologischen Bedeutung der Hände, zur Hautverträglichkeit und zur Wirkung von Pflegelotionen auf den Desinfektionserfolg. Oder mit praxisnahen Kalkulationen, die vorrechnen, wie sich nosokomiale Infektionen signifikant senken lassen. Die Provenienz der Autoren und die globalen Fragestellungen spiegeln die internationale Kompetenz des Buches wider. „Hände-Desinfektion im Gesundheits-wesen“ richtet sich an Hygienefachkräfte, hygienebeauftragte Ärzte und alle, die be-ruflich mit der Händehygiene befasst sind. Der Herausgeber ist allen Autoren ausge-sprochen dankbar für die engagierten Beiträge und die damit verbundene Mühe.

Es ist die große Hoffnung aller Beteiligten, dass dieses Buch ein gern genutztes Standardwerk für alle Fragen zur Händehygiene wird und einen Beitrag zur Verbesserung der Händehygiene leistet. Zum Wohle der Patienten und für mehr Sicherheit des Personals.

Der Herausgeber

*Günter Kampf
im November 2002*

Inhaltsverzeichnis

1. Entwicklung der Händehygiene und die Bedeutung der Erkenntnisse von Ignaz Ph. Semmelweis

Entwicklung der Händehygiene und die Bedeutung der Erkenntnisse von Ignaz Ph. Semmelweis	1
Historisches zum Händewaschen	1
Semmelweis' Entdeckung	4
Die Luft voll von Keimen	9
Zur Geschichte von Strategien der Händehygiene	11
Strategien gegen transiente Hautflora	13
Strategien gegen transiente und residente Hautflora	20

2. Mikrobielle Besiedlung der Hände und ihre epidemiologische Bedeutung

Einleitung	29
Bakterien	30
Gram-positive Bakterien	30
Gram-negative Bakterien	35
Mykobakterien	43
Bakterielle Sporenbildner	43
Pilze	45
Hefepilze	45
Myzelbildende Pilze	47
Viren	48
Übertragung durch Blut	48
Fäkal-orale Übertragung	50
Ausbreitung über den Respirationstrakt	52
Herpes-Viren	55
Exotische Viren	56
Sonstige Viren	57
Prionen	57
Folgen für Anforderungen an Präparate zur Händehygiene	57

3. Anforderungen an die Wirksamkeit

Definitionen der antimikrobiellen Wirksamkeit eines Produktes	65
Phase 1 – Basistest	66
Phase 2/Stufe 1 – Bakterizidie	66
Phase 2/Stufe 1 – Fungizidie	68
Phase 2/Stufe 1 – Viruzidie	68
Phase 2/Stufe 2 – desinfizierende hygienische Händewaschung/hygienische Händedesinfektion	68
Phase 2/Stufe 2 – chirurgische Händewaschung/chirurgische Händedesinfektion	69
Phase 3 – Feldversuche unter Praxisbedingungen	69

4. Wirkstoffe

Alkohole	71
Physikalische und chemische Eigenschaften	72
Wechselwirkungen mit anderen Inhaltsstoffen	74
Arzneibuchlistungen und Einsatzgebiete	74
Wirkspktrum	75
Resistenzen	75
Wirkungsmechanismus	76
Benzalkoniumchlorid	76
Physikalische und chemische Eigenschaften	77
Wechselwirkungen mit anderen Inhaltsstoffen	77
Arzneibuchlistungen und Einsatzgebiete	77
Wirkspktrum	78
Resistenzen	78
Wirkungsmechanismen	78
Chlorhexidin	80
Physikalische und chemische Eigenschaften	80
Wechselwirkungen mit anderen Inhaltsstoffen	82
Arzneibuchlistungen und Einsatzgebiete	83
Wirkspktrum	83
Resistenzen	84
Wirkungsmechanismus	84
Mecetronium Etilsufat	85
Physikalische und chemische Eigenschaften	86
Wechselwirkungen mit anderen Inhaltsstoffen	86
Arzneibuchlistungen und Einsatzgebiete	86
Wirkspktrum	86
Resistenzen	86
Wirkungsmechanismus	87
Phenoxyethanol	87
Physikalische und chemische Eigenschaften	88

Wechselwirkungen mit anderen Inhaltsstoffen	88
Arzneibuchlistungen und Einsatzgebiete	88
Wirkspektrum	88
Resistenzen	89
Wirkungsmechanismen	89
Polihexanid	89
Physikalische und chemische Eigenschaften	89
Wechselwirkungen mit anderen Inhaltsstoffen	90
Arzneibuchlistungen und Einsatzgebiete	90
Wirkspektrum	90
Resistenzen	90
Wirkungsmechanismus	90
Polyvinylpyrrolidon-Iod (PVP-Iod)	91
Physikalische und chemische Eigenschaften	92
Wechselwirkungen mit anderen Inhaltsstoffen	93
Arzneibuchlistungen und Einsatzgebiete	93
Wirkspektrum	94
Resistenzen	94
Wirkungsmechanismus	94
Triclosan	95
Physikalische und chemische Eigenschaften	95
Wechselwirkungen mit anderen Inhaltsstoffen	96
Arzneibuchlistungen und Einsatzgebiete	97
Wirkspektrum	97
Resistenzen	98
Wirkungsmechanismus	98

5. Toxikologische Bewertung für die Händedesinfektion relevanter antimikrobieller Wirkstoffe

Gleichstellung von Hände-Desinfektionsmitteln mit Arzneimitteln	105
Kriterien für die Verträglichkeitsbeurteilung von Hände-Desinfektionsmitteln	105
Anforderungen an die Verträglichkeit von Hände-Desinfektionsmitteln	106
Schwerpunkte der Verträglichkeitsprüfung	108
Datensammlung	109
Planung des Prüfablaufs	110
Methodische Grundsätze	111
Toxische Risiken bei der Aufwendung von Hände-Desinfektionsmitteln	116
Gefährdung der Haut	116
Systemisch-toxische Risiken durch dermale Exposition	123
Risikobewertung der inhalativen Exposition bei der Händedesinfektion durch Wirkstoffabgabe in die Innenraumluft	124

Toxikologische Charakteristik häufig eingesetzter Desinfektionswirkstoffe bzw. antimikrobieller Kombinationspartner in Hände-Desinfektionsmitteln	126
Orientierende Einschätzung der therapeutischen Breite	126
Bewertung des neurotoxischen Risikos	132
Mutagene, karzinogene und teratogene Risiken.	136
Bewertung ausgewählter Wirkstoffe	137
Benzalkoniumchlorid	137
Chlorhexidin	140
Ethanol	143
Isopropanol (Propan-2-ol)	147
Mecetroniumetilsulfat (MES)	150
Phenoxyethanol	152
Polihexanid	154
Polividoniod	156
Propanol (Propan-1-ol, n-Propanol)	159
Triclosan	160
 6. Hautverträglichkeit	
Beschreibung der Haut	175
Irritative Kontaktdermatitis (Irritationsekzem)	177
Prävalenz	177
Klinisches Erscheinungsbild	177
Objektive Hinweise auf eine Hautschädigung	178
Pathophysiologie der IKD	179
Welche Händehygieneprodukte werden am besten vertragen?	180
Seifen und synthetische Detergentien (Syndets)	180
Chlorhexidin	181
Chlorxylenol	181
Iodophore	182
Quartäre Ammoniumverbindungen	182
Triclosan	182
Alkohole	183
Weitere Risikofaktoren für eine IKD	187
Vorbeugende Maßnahmen	187
 7. Hautpflege und Hautdesinfektion	
Funktion und Konstitution der Haut	193
Produkte zur Hautpflege	194
Produktauswahl für die Händepflege	196
Handpflege in Klinik und Praxis	196

Wechselwirkungen zwischen Handpflegeprodukten und alkoholischen Hände-Desinfektionsmitteln	198
Empfehlungen zur Handpflege	199
8. Schutzhandschuhe im Gesundheitswesen	
Einführung	201
Die Anfänge	201
Gesetzliche Regelungen	202
Persönliche Schutzausrüstung	202
Schutzhandschuhe gegen Chemikalien und Mikroorganismen	203
Medizinische Handschuhe	204
Deutsche Besonderheiten	205
Materialien	206
Latex	207
Polyvinylchlorid (PVC)	209
Polyethylen (PE)	209
Nitril	209
Neopren	210
Weitere Materialien	210
Dichtigkeit	210
Dichtigkeit im klinischen Alltag	210
Virusdichtigkeit medizinischer Schutzhandschuhe	211
„Double Gloving“	212
Perforationsindikatorhandschuhe	212
Desinfektion angelegter Schutzhandschuhe	212
Probleme mit Schutzhandschuhen	213
Allergien und Unverträglichkeiten	213
Handschuhpuder	214
Anwendung von Handschuhen als Baustein der Händehygiene	215
Handschuhe für klinische Tätigkeiten	215
Handschuhe für nicht-klinische Tätigkeiten	216
Handschuhplan	216
Informationen	217
9. Compliance	
Definitionen	221
Indikationen für die Händehygiene	222
Definitionen und Compliance-Niveaus	225
Faktoren im Zusammenhang mit einer schlechten Compliance	229

Strategien zur Verbesserung der Compliance	233
Erfolge und Unzulänglichkeiten in der Compliance-Verbesserung	239
Wirksamkeit einer verbesserten Händehygiene	242
Schlussfolgerung	245
10. Ökonomische Betrachtungen zur Händehygiene	
Einleitung	251
Finanzielle Bedeutungen nosokomialer Kreuzinfektionen und Antibiotikaresistenzen	252
Finanzielle Auswirkungen einer verbesserten Händehygiene-Compliance	253
Genfer Erfahrungen zu den Händedesinfektionskosten	253
Pharmaökonomische Methoden für die zukünftige Beforschung der Händehygiene	255
Analyse zur Kostenminimierung	255
Kosten-Nutzen-Analyse	256
Kosten-Effektivitäts-Analyse	257
Schlussfolgerungen	258
11. Empfehlungen zur Händehygiene – ein internationaler Vergleich	
Einleitung	261
Terminologie	262
Rechtliche Bedeutung der Empfehlungen	262
Wissenschaftliche Basis der Empfehlungen	263
Technik der präoperativen Händehygiene	263
Routine-Händehygiene	265
Technik	265
Indikation	265
Veränderungen von Richtlinien	267
Zusammenfassende Betrachtung	268
Anhang	
Stichwortverzeichnis	277
Abkürzungen	285
Standard-Einreibemethode für die typische Hände-Desinfektion	287
Die chirurgische Hände-Desinfektion nach der Einreibemethode	288
Definitionen	289

Autorenliste

Prof. Dr. John Boyce
Director, Infection Control Program
Yale University
Hospital of St. Raphael
1450 Chapel Street
New Haven, CT 06511
Vereinigte Staaten von Amerika

Prof. Dr. Martin Exner
Direktor
Institut für Hygiene und Öffentliche
Gesundheit der Universität Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn

Dr. Jürgen Gebel
Institut für Hygiene und Öffentliche
Gesundheit der Universität Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn

Dr. Herta Gerdes
Bode Chemie GmbH & Co.
Scientific Affairs
Melanchthonstr. 27
22525 Hamburg

Dr. Stephan Harbarth
Infection Control Program
University of Geneva Hospitals
Department of Internal Medicine
1211 Geneva 14
Schweiz

Prof. Dr. Peter Heeg
Institut für Medizinische Mikrobiologie
und Krankenhausthygiene
Elfriede-Auhorn-Str. 6
72076 Tübingen

Dr. Günter Kampf
Bode Chemie GmbH & Co.
Scientific Affairs
Melanchthonstr. 27
22525 Hamburg

Dipl.-Biol. Anette Kirsch-Altena
Institut für Hygiene und Öffentliche
Gesundheit der Universität Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn

Prof. Dr. Axel Kramer
Direktor
Institut für Hygiene und Umweltmedizin,
Universität Greifswald
Hainstr. 26
17487 Greifswald

Prof. Dr. Volker Mersch-Sundermann
Institut für Innenraum- und Umwelt-
toxikologie der Universität Gießen
Aulweg 123
35392 Gießen

Dr. Marco Rudolf
Bode Chemie GmbH & Co.
Entwicklung
Melanchthonstr. 27
22525 Hamburg

Dr. Frank-Albert Pitten
Institut für Hygiene und Umwelt-
medizin, Universität Greifswald
Hainstr. 26
17487 Greifswald

Prof. Dr. Manfred Skopel
Institut für Geschichte der Medizin der
Universität
Währingerstraße 25
1090 Wien
Österreich

Prof. Dr. Didier Pittet
Infection Control Program
University of Geneva Hospitals
Department of Internal Medicine
1211 Geneva 14
Schweiz

Prof. Dr. Hagen Tronnier
Institut für experimentelle Dermato-
logie
der Universität Witten/Herdecke
Alfred-Herrhausen-Str. 44
58455 Witten (Annen)

Prof. Dr. Manfred Rotter
Direktor
Hygiene Institut, Universität Wien
Kinderspitalgasse 15
1095 Wien
Österreich

PD Dr. Constanze Wendt
Hygiene-Institut der Universität
Im Neuenheimer Feld 324
69120 Heidelberg

Entwicklung der Händehygiene und die Bedeutung der Erkenntnisse von Ignaz Ph. Semmelweis

M. ROTTER, M. SKOPEC

Entwicklung der Händehygiene und die Bedeutung der Erkenntnisse von Ignaz Ph. Semmelweis

Wenn man bei einem Rundgang mit einer Besuchergruppe durch das Wiener medizinhistorische Museum vor der Vitrine hält, die Ignaz Philipp Semmelweis (1818–1865), dem „Vater der geburtshilflichen Infektionsprävention“ [92], gewidmet ist, und die Frage stellt: „Was hat Semmelweis eigentlich entdeckt?“, so lautet die Antwort darauf vielfach: „Das Händewaschen“. Auch wenn diese Antwort primitiv erscheinen mag, im Grunde stimmt sie, wenn wir nämlich unter dem Händewaschen die kausale Prävention verstehen. Semmelweis hat nicht entdeckt, „dass man die Hände waschen muss, sondern warum und wie man die Hände waschen muss, das heißt, er hat die rationelle aseptische Prävention entdeckt“ [7].

Historisches zum Händewaschen

Regeln der Gesundheit

Bereits das im 13. Jahrhundert entstandene „Regimen sanitatis Salernitanum“ empfiehlt das Händewaschen, weil es zum einen der Gesundheit nütze und zum anderen, weil daraus auch eine Verbesserung der Sehkraft resultiere [61].

Die Ursprünge der „Regeln der Gesundheit aus Salerno“ stehen in Verbindung mit der berühmten medizinischen Schule von Salerno. Es handelt sich dabei um eine immer wieder erweiterte und modifizierte Sammlung diätetischer Ratschläge und hygienischer Vorschriften, die in Form eines Lehrgedichtes vorgetragen wurden, wobei sowohl Hippokrates als auch Galen die Quellen lieferten. In gefällige Versform gefasst, mit gesundem Menschenverstand und einem hausbackenen Humor gewürzt, wurde das anonyme „Regimen sanitatis Salernitanum“ zum volkstümlichsten Gesundheitsbuch des hohen und späten Mittelalters, das in weiteste Volkskreise und zahlreiche Volkssprachen Eingang fand.

Die in unserem Zusammenhang relevante Stelle lautet in der lateinischen Version (dafür und das Folgende: [61]):

Si fore uis sanus ablue sepe manus
Lotio post mensam tibi confert munera bina
Mundificat palmas et lumina reddit acuta.

Eine volkstümliche englische Übersetzung aus dem Jahr 1530 gibt diese Stelle folgendermaßen wieder:

If thou wilt walk in health, let mee aduise
 Oft wash thine hands, chiefly when thou dost rise
 From feeding at the Table: for thereby
 Thou gainst two benefits. It cleares the eye,
 Gives comfort to the Palmes, both which well tended
 Our health (thereby) the better is befrended.

Lapidar, jedoch mit gleicher Aussage, liest sich eine deutsche Übersetzung aus dem Jahr 1559:

Wasch dein händ / underlass es nicht /
 Du reinigst dich / und scherrpffst dein gsicht.

Der Brauch des Händewaschens nach einem Mahl war im Altertum und im Mittelalter weit verbreitet, da Essbestecke nicht allgemein üblich waren.

In der besseren englischen Gesellschaft gehörte es bis ins 19. Jahrhundert zum guten Ton, dass nach dem Mahl zugleich mit dem Dessert „finger-bowls“ gereicht wurden. Auch in der islamischen Welt ist dies üblich.

Merkwürdig scheint allerdings in der zitierten Stelle der Salernitanischen Gesundheitsregeln die Verknüpfung des Händewaschens mit einer dadurch gewonnenen Verbesserung der Sehfähigkeit.

Der Talmud liefert dafür folgende Erklärung durch die Person des Rabbi Judah b. Hiyya, der in Palästina im 3. Jahrhundert v. Chr. lebte: „Es ist dies wegen eines bestimmten Salzes aus Sodom, das die Augen erblinden lässt.“ Der Kommentar dazu führt aus, dass es unter den Rabbinern üblich war, zum Abschluss eines Mahles Salz zu sich zu nehmen, und dass der Kontakt mit den Augen durch die Berührung mit den in Salz getauchten Fingern dadurch verhindert werden könne, indem man seine Hände wasche. Die Berührung der Augen mit den Fingern bzw. Händen kam dadurch zustande, weil man unmittelbar nach dem Essen ein Dankgebet sprach und dazu zur Steigerung der Konzentrationsfähigkeit seine Augen mit den Händen bedeckte.

War das Waschen der Hände bzw. das Eintauchen der Finger in Wasser zunächst also lediglich eine Vorsichtsmaßnahme gegen die schädliche Wirkung des „Salzes von Sodom“ auf die Augen, so wurde in den „Regeln der Gesundheit aus Salerno“ die Vorsichtsmaßnahme ins Positive gekehrt: Nicht nur zur Reinigung diente das Händewaschen, sondern es sollte auch zur Verbesserung der Sehkraft beitragen, denn Gesundheitsvorsorge und Gesundheitsbildung waren ein wesentlicher Aspekt der Salernitanischen Gesundheitsregeln.

Sprichwörtliche Redensarten

Unsere Sprache verfügt über einen großen Bestand an Redewendungen. Vor allem die Umgangssprache ist gekennzeichnet durch ihren Reichtum an anschaulichen Wendungen und Redensarten, und es ist erstaunlich, wie häufig sie in der alltäglichen Kommunikation gebraucht werden. Redewendungen stammen aus den verschiedensten Lebensbereichen, und da die Hand das wichtigste Arbeits- und Greifinstrument des Menschen, das ursprünglichste und umfassendste Werkzeug

ist, das er besitzt, hat die Hand bzw. haben die Hände in einer Unzahl von sprichwörtlichen Redensarten ihren festen Platz gefunden [36, 88].

Die Redensart „Seine Hände in Unschuld waschen“ ist biblischen Ursprungs und darum auch in anderen europäischen Sprachen in gleicher Weise vorhanden. Sie geht auf einen Brauch und ein altes Sühneopfer zurück, das schon im mosaischen Gesetz eine Rolle spielt: Es sollen, so wird angeordnet, wo ein von unbekannter Hand Erschlagener liegt, die Ältesten der nächsten Stadt über eine junge Kuh, der der Hals abgehauen ist, ihre Hände waschen und dabei sagen: „Unsere Hände haben dies Blut nicht vergossen, so haben's auch unsere Augen nicht gesehen; sei gnädig deinem Volke Israel, das du, Herr, erlöst hast, lege nicht das unschuldige Blut auf dein Volk Israel...“ [88].

Nach Mätthäus wäscht sich Pilatus vor der Verurteilung Christ die Hände, um dadurch anzugeben, dass er am Blut des Verurteilten unschuldig sei (Abb. 1).



Abb.: Wiss. Buchgesellschaft

Abb. 1: Pilatus „wäscht seine Hände in Unschuld“. Aus: Röhricht L (2001) Das große Lexikon der sprichwörtlichen Redensarten. Lizenzausgabe f. d. Wiss. Buchges., Freiburg, S. 651

Das Händewaschen war auch bei den Urchristen eine symbolische Handlung zur Befreiung von Schuld. Nur wer saubere Hände hatte, konnte auf Vergebung hoffen. So heißt es in einem Psalm: „Der Herr tat wohl an mir nach meiner Rechtigkeit, er vergibt mir nach der Reinigkeit meiner Hände“ [88].

Eine treffende Erklärung für das bereits im Lateinischen geflügelte Wort „manus manum lavat“, das zuerst im Griechischen verwendet wurde, findet sich in Goethes Vierzeiler ‚Wie du mir, so ich dir‘ [34]:

Mann mit zugeknöpften Taschen,
Dir thut niemand was zulieb:
Hand wird nur von Hand gewaschen;
Wenn du nehmen willst, so gib!

Semmelweis' Entdeckung

Kehren wir nach diesem Exkurs zu Semmelweis zurück. Er führte 1847 die Händedesinfektion mit einer 4 %igen Chlorkalklösung an der I. Gebärklinik des Wiener Allgemeinen Krankenhauses mit aufsehenerregendem Erfolg in die Geburtshilfe ein (Abb. 2) und erreichte damit eine signifikante Senkung der Sterblichkeitsrate der Wöchnerinnen.

Nach seinen Beobachtungen mussten Verunreinigungen an den Händen der Ärzte und Medizinstudenten, faulende tierisch-organische Stoffe, für die Übertragung des Kindbettfiebers verantwortlich sein [103].



Abb.: Northwood Institute Press

Abb. 2: Ignaz Philipp Semmelweis (ganze Figur stehend, halb links) im Krankensaal mit Studenten sprechend, Studenten beim Waschen der Hände, im Vordergrund rechts eine Wöchnerin. Gemälde von R. Thom. Aus: Great Moments in Medicine (1966) by Parke, Davis & Company, Northwood Institute Press, Detroit, S. 199

Äußere Umstände

Um der Bedeutung dieser Erkenntnis historisch näher zu kommen, sei mit dem Jahr 1844 begonnen, als sich Semmelweis an seinem 26. Geburtstag, dem 1. Juli 1844, beim damaligen Vorstand der Gebärklinik, Johann Klein, im Wiener Allgemeinen Krankenhaus als Anwärter für die demnächst frei werdende Assistentenstelle meldete. Damals bestand das Gebärhaus gerade 60 Jahre. In diesem Haus war auch die klinische Lehrschule untergebracht, die allerdings erst 1789 eingerichtet

und von Kaiser Joseph II. mit Johann Lucas Boer, dem Lehrer und Vorgänger Kleins besetzt worden war.

Boer, der eigentlich Boogers hieß, dem der Kaiser aber die Namensänderung vor seinen Auslandsstudienreisen vorschlug, damit ihn Engländer und Franzosen besser aussprechen könnten, ist der Begründer der modernen Geburtshilfe in Österreich. Er selbst sagte, dass er dort begann, wo es noch keine gab. Auch an seiner Klinik erkrankten Patientinnen an Kindbettfieber, jedoch kaum jemals mehr als ein Promille.

Hypothesen

Werfen wir einen Blick auf die Ideen, die zur Zeit des Eintritts von Semmelweis als Assistent an die erste Gebärklinik, an der Medizinstudenten praktizierten, im Gegensatz zur 1834 errichteten zweiten Klinik, an der seit 1839 die Hebammen ausgebildet wurden, über die Ursache des Kindbettfiebers bestanden. Man darf da weder mit einer klaren noch mit einer einheitlichen Vorstellung rechnen. Auffallend war allerdings, dass an der I. Klinik eine weit größere Anzahl von Puerperalfiebertoten verzeichnet werden musste als an der II. Klinik. Und diese Tatsache passte mit keiner der damals gängigen Hypothesen über die Ursache des Kindbettfiebers zusammen. Die schön klingende, aber nichts Genaues aussagende Meinung von „kosmisch-tellurischen“ Faktoren, heute würde man sagen atmosphärisch-klimatisch bedingten Umweltgegebenheiten, war ebenso unverbindlich wie völlig unbrauchbar für eine vorbeugende Maßnahme. Da war schon die Lehre vom „Miasma“ etwas konkreter: Irgendein Gift konnte in der Luft liegen, besonders bei Hitze oder Feuchtigkeit, und dem Menschen schaden [77].

Miasmatiker versus Kontagionisten

Von den Miasmatikern, die sich außerdem in Spekulationen über den jahreszeitlich jeweilig vorherrschenden Genius epidemicus verloren, führte kein Weg zur Lösung des Rätsels. Die englischen Geburtshelfer vertraten im Gegensatz zu den kontinentalen den kontagionistischen Standpunkt. Sie waren der Meinung, dass sich im Körper der kranken Wöchnerin ein Keim, ein Kontagium, bilde, das durch die Kleider des Arztes bzw. der Hebamme auf gesunde Wöchnerinnen übertragen werden könne und bei ihnen wieder ein Puerperalfieber hervorrufe. Außer dem Londoner Gebursthelfer Thomas Denman hatte 1795 der schottische Geburtshelfer Alexander Gordon in Aberdeen besonders die Rolle betont, die Arzt und Hebamme bei der Übertragung spielen; sie forderten daher bereits peinlichste Sauberkeit und Desinfektion der Kleider.

Auch der 1847 durch die Einführung der Chloroformnarkose berühmt gewordene Edinburger Gebursthelfer Sir James Young Simpson vertrat die Analogie zwischen „puerperal and surgical fever“ [105]. (Letztere herrschten in Form von Pyämie und Hospitalgangrän auf den chirurgischen Abteilungen.) Bereits 1836 hatte er eine höchst bemerkenswerte Entdeckung gemacht: Nach der Obduktion von zwei an Puerperalfieber gestorbenen Patientinnen breitete sich in seiner eigenen Praxis zum erstenmal diese schreckliche Krankheit aus.

Die von den englischen Kontagionisten seit dem Ende des 18. Jahrhunderts getroffenen Maßnahmen – Verbot der aktiven Teilnahme an Obduktionen, Kleiderwechsel, Bäder, ein- bis dreiwöchige Abstinenz von der Praxis nach Puerperalfieberfällen – fanden Eingang in die Vorstellungen und Forderungen, die der Amerikaner Oliver Wendell Holmes [42] (Abb. 3) in seinem Aufsatz „The Contagiousness of Puerperal Fever“ darlegte; sie kamen der Realität weitgehend nahe. Nicht mehr war wie in den Theorien der Miasmatiker die Luft das Vehikel und der Träger des pathogenen Agens. „He [the doctor] is the vehicle of contagion“, heißt es bei Holmes eindeutig. Zum erstenmal fällt das alarmierende Wort von der „private pestilence in the sphere of a single physician“. Wie sehr Holmes Semmelweis prälu-dierte, lässt sich daraus ersehen, dass er diese „private pestilence . . . not as a misfor-tune but a crime“ betrachtet wissen will. Aber auch die Distanz zu Semmelweis wird sichtbar in der Empfehlung, die Hände erst nach der Untersuchung der puer-eralkranken Frauen in Chlorwasser zu waschen.



Abb. 3: Schon Oliver Wendell Holmes (1809–1894) brachte die Ursache des Puerperal-Fiebers mit der Hygiene der untersuchenden Ärzte in Verbindung.

Abb.: Institut für Geschichte der Medizin, Universität Wien

Methodische Voraussetzungen für die Entdeckung Semmelweis'

Der in Budapest geborene Ignaz Philipp Semmelweis fand an der Wiener Universität und dem Wiener Allgemeinen Krankenhaus Lehrer und Institutionen, die ihm günstige Vorbedingungen für seine Entdeckung der wahren Ursache des Kindbettfiebers boten, als er 1846 Assistent an der I. Gebärklinik wurde.

Gegen Ende der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts entwickelte sich in Wien eine neue Richtung in der Medizin, die nach ihrem Bezug der am Krankenbett erhobenen Befunde zu den Ergebnissen der pathologischen Anatomie, die anatomische Klinik genannt wird. Ihre Hauptvertreter waren Carl von Rokitansky, der Internist

Joseph Skoda und dessen ehemaliger Assistent an der Ausschlag-Abteilung Ferdinand von Hebra. (Semmelweis dachte übrigens sogar einmal daran, eine Assistentenstelle bei Skoda anzunehmen und Hebra blieb lebenslang sein Freund.)

Von Februar bis Oktober 1846 dauerte die Dienstzeit des Assistenten Semmelweis an der I. Gebärklinik, da sein Vorgänger, Dr. Franz Breit, eine Dienstverlängerung auf zwei Jahre erhalten hatte, so dass die erst am 1. Juli definitiv gewordene Stellung wieder zurückgelegt werden musste.

Weil Breit aber zum Professor für Geburtshilfe in Tübingen ernannt wurde, verließ er wieder seinen Posten und Semmelweis trat am 20. März 1847 seine Stelle bei Professor Klein wieder an und war nun bis 20. März 1849 an diese Arbeitsstätte gebunden [103].

Schon als Semmelweis seinem Vorgänger die Assistentenstelle an der I. Geburtshilflichen Klinik wieder überlassen musste, war die Zahl der an Kindbettfieber verstorbenen Patientinnen hoch, über die Ursache dieser Erkrankung aber noch immer nichts bekannt.

Eine bald danach eingesetzte Kommission zur Klärung dieser hohen Sterblichkeit meinte feststellen zu müssen, dass die rücksichtslosen Untersuchungen seitens der Studierenden, wobei man hier besonders an die Ausländer (!) unter ihnen dachte, die Ursache des Kindbettfiebers sein könnte. Die Ausländer also wurden entfernt, die Anzahl der Praktikanten herabgesetzt und überhaupt so wenig wie möglich untersucht. Daraufhin ging tatsächlich die Sterblichkeit an Kindbettfieber zurück. Offenbar hatte die „Schuld“ der Ausländer darin bestanden, dass sie die kurze Zeit, die sie in Wien zubrachten, so viel wie möglich zum Unterricht nützen wollten, also auch bei Rokitansky sezierten, im Gegensatz zu den Einheimischen, die während des geburtshilflichen Unterrichts meist nebenher keiner anderen medizinischen Tätigkeit nachgingen.

Es war offenkundig, dass irgendein Faktor den Unterschied zwischen der Mortalität an der I. und an der II. Gebärklinik hervorrief. So betrug etwa im März 1846, also im ersten Monat der Assistentendienstzeit von Semmelweis, an der Klinik Kleins die Sterblichkeit 15,43 % und im April 1846 stieg sie sogar auf 18,97 %, während auf der Klinik für Hebammen im ganzen Jahr 1846 nur 2,7 % der Wöchnerinnen an Kindbettfieber starben [103].

Des Rätsels Lösung

Wie schon vorher ausgeführt, durfte Semmelweis am 20. März 1847 seine Assistentenstelle wieder antreten. Auch der Prozentsatz der Kindbettfieberopfer stieg wieder an. Noch während Semmelweis' Abwesenheit von Wien – er hatte eine Reise nach Venedig unternommen – starb in Wien Rokitanskys ehemaliger Schüler, der mit Semmelweis befreundete Gerichtsmediziner Jakob Kolletschka. Dazu Semmelweis: „Die ungeheure Zahl der Opfer des Puerperalfiebers musste dem Forschungsdrange wissenschaftlicher und humaner Bestrebungen als ernste Aufforderung dazu vor- schweben, dessen verderbenbringende unbekannte Ursache zu enthüllen und damit Tausende von Menschenleben vor dem Untergange zu bewahren, der sie gerade im Momente der Erfüllung ihrer Bestimmung bedrohte. Da geschah es, dass der von mir hochverehrte Professor der gerichtlichen Medicin Dr. Kolletschka bei einer gerichts-

ärztlichen Section von einem unvorsichtigen Schüler durch ein mit Cadavertheilen inficirtes Messer verletzt wurde und in der Folge dieser Verletzung an Pyaemie, die in Gestalt von Lymphangioitis, Phlebitis, Pleuritis und einer Metastase im linken Auge auftrat, starb. In meinem ganzen Wesen erschüttert, sann ich mit ungewohnter Intensität meines aufgeregten Gemüthes über den Fall nach, als plötzlich vor meinem Geiste der Gedanke auftauchte, und es mir auf einmal klar ward, dass das Puerperalfieber und die Krankheit Professors Kolletschka's identisch seien, da das Puerperalfieber anatomisch aus denselben Producten wie sie bestehe, nämlich Lymphangioitis, Phlebitis, Pyaemie, Metastasen usw. Wenn nun – so schloss ich weiter – die Pyaemie bei Professor Kolletschka in Folge der Einimpfung von Cadavertheilen entstanden ist, so muß auch das Puerperalfieber aus der nämlichen Quelle herrühren. Es war nur noch zu entscheiden: woher? und wie? die zersetzten Cadavertheile den Wöchnerinnen eingeimpft werden. Die Übertragungsquelle diesser Cadavertheile nun war in den Händen der behandelnden Ärzte und ihrer Schüler zu suchen und aufzufinden. Die hauptsächlich anatomische Richtung der Wiener Schule veranlasst die Lehrer sowohl wie die Schüler sich täglich mit vielen Leichen zu beschäftigen. Hierbei infiernen sie ihre Hände, die dann trotz allen Waschens mit Seife das Ungenügende ihrer Reinigung durch einen üblichen Geruch verrathen. Der durch unsichtbare, nur durch den Geruch wahrnehmbarer Cadavertheile verunreinigte Finger wird zu geburtshilflichen Untersuchungen benutzt und bis zum Muttermund hinaufgeführt, also bis zu jenem Theile der Gebärmutter, der Monate hindurch mit der Eierhaut bedeckt war, in Folge dessen sie ihrer Schleimhaut entblösst, eine große resorptionsfähige Fläche bietet. Wenn dieses Raisonnement richtig war, so musste durch die Beseitigung der Ursache nothwendigerweise auch die Folge, d. h. die Sterblichkeit beseitigt werden. Aus diesem Grund, um die an der Hand klebenden Cadavertheile zu zerstören, wurde das Waschen der Hände mit Chlor verordnet“ [104].

Aus dieser Erkenntnis gingen zwei Dinge hervor: Erstens, Semmelweis selbst und andere Ärzte sind es gewesen, die den Frauen den Keim zu der oft tödlichen Krankheit eingebracht haben. Zweitens, die auf dem Boden der pathologischen Anatomie aufgebaute klinische Diagnose stammt aus der von Rokitansky geschaffenen naturwissenschaftlichen Medizin der „anatomischen Klinik“. Hier aber wuchs der Schüler Semmelweis, die Methode seines Lehrers befolgend, über diesen hinaus. Und die von Skoda wohl nach französischem Vorbild geübte „Diagnose per exclusionem“, d. h. die Überlegung, welche von den vorhandenen Möglichkeiten nicht in Frage komme, feierte hier einen Triumph [57].

Anerkennung und Ablehnung

Es ist daher auch gar nicht verwunderlich, dass die drei bedeutendsten und frühesten Repräsentanten der Wiener medizinischen Schule des 19. Jahrhunderts, die schon erwähnten Rokitansky, Skoda und Hebra, sofort die Semmelweissche Lehre anerkannten und auch verteidigten.

Nach der von Semmelweis angegebenen und von Klein an seiner Klinik ab Mitte Mai 1847 eingeführten Waschung der Hände mit einer wässrigen Chlorkalklösung sank die Sterblichkeit, die im April 1847 noch 18,27 % betragen hatte, in den folgenden Monaten bis Dezember 1847 auf 2,93 % [103].

Den unmittelbarsten Nutzen aus der Entdeckung seines Freundes Semmelweis zog der Sekundararzt im Wiener Findelhaus, Alois Bednar. Er führte die Händedesinfektion bei der Nabelversorgung des Neugeborenen ein. Während noch 1847 die septischen Erkrankungen sehr häufig waren, konnte Bednar 1850 feststellen: „Die Sepsis des Blutes der Neugeborenen ist jetzt eine große Seltenheit geworden, welches wir der folgenreichen und der größten Beachtung würdigen Entdeckung des Dr. Semmelweis ... zu verdanken haben“ [57]. Auch der Chef der I. Chirurgischen Klinik, Johann Dumreicher, ließ seit 1847 tagelang seine Verbände in Chlorkalklösung auslaugen. Der Venerologe Carl Ludwig Sigmund war ebenfalls eine begeisterter Anhänger der Semmelweisschen Entdeckung. Mit Chlorkalk, Kochsalz und hypermangansaurem Kali arbeitete er ein Jahrzehnt vor Joseph Lister und überwachte alle Manipulationen an den Wunden bis zur Vernichtung der angewandten Instrumente nach Gebrauch [57].

Semmelweis' Lehre beizupflichten bedeutete aber auch eine fast unerträgliche Einsicht: Er selbst formulierte diese mit folgenden Worten: „Consequent meiner Überzeugung muß ich hier das Bekenntnis ablegen, dass nur Gott die Anzahl derjenigen kennt, welche wegen mir frühzeitig ins Grab gestiegen“ [103]. Benedek sieht darin den Hauptgrund, warum viele seiner Zeitgenossen sich sträubten, diese Lehre anzuerkennen.

Für verschiedene in Wien einsetzende Schwierigkeiten, mit denen sich Semmelweis konfrontiert sah, fand die österreichische Medizinhistorikerin Erna Lesky durch Archivstudien noch einen ganz anderen Grund, der in der Struktur des sich damals wandelnden Hochschulrechtes lag, das die Selbständigkeit des Professorenkollegiums oder Abhängigkeit vom Beamtenapparat betraf [56].

Wie dem auch sei, die am 20. März 1849 auslaufende Assistentur von Semmelweis wurde nicht verlängert und als der nun außerhalb des Krankenhauses Wirkende sich um die Dozentur bewarb, wurde sein erstes Habilitationsgesuch abgelehnt, erst sein zweites wurde am 1. Oktober 1850 positiv erledigt [56]. Unmittelbar nach Erlangung der Dozentur kehrte Semmelweis in seine Heimat Ungarn zurück. 1851 wurde er unbesoldeter Oberarzt im großen St.-Rochus-Spital in Pest, 1855 Leiter der geburtshilflichen Klinik. Nach anfänglichen großartigen Erfolgen bei der Bekämpfung des Kindbettfiebers nach seiner Methode traten Rückschläge ein, die wieder den Gegnern seiner Lehre Recht zu geben schienen. Semmelweis aber konnte die Ursache der Misserfolge ermitteln: Es waren die von einem unredlichen Pächter nicht ordentlich gereinigten Betttücher, die die Infektionen ausgelöst hatten. Das waren eigentlich nur wieder – allerdings tragische – Beweise für die Richtigkeit seiner Lehre.

Immer deutlicher werdende Verwirrtheitszustände führten zur Einlieferung von Semmelweis in die Niederösterreichische Landesirrenanstalt in Wien, wo er am 13. August 1865 verstarb.

Die Luft voll von Keimen

Während Semmelweis 1847 in Wien seine Aufmerksamkeit primär der Hand des Arztes zugewandt hatte, fürchtete Joseph Lister, zunächst Professor der Chirurgie an der Universität Glasgow, nichts so sehr wie den Zutritt der Luft zur offenen Wunde

[12, 70]. Er dachte sich die Luft keineswegs mehr mit den nebulosen Miasmen der Miasmatiker erfüllt, sondern wimmelnd von Mikroben, Bakterien und Pilzen, die man mit dem Mikroskop sehen konnte. Pasteur in Paris hatte sie bei seinen Versuchen mit organischen Flüssigkeiten und Substanzen als Ursache von Gärung sowie Fäulnis nachgewiesen und durch Hitzesterilisation vernichten können. Lister nahm an, dass die Fäulnis und Zersetzung ebenfalls von Keimen der Luft verursacht würde.

Verwundetes menschliches Gewebe lässt sich aber nicht bis zur Keimfreiheit verkochen, aber zum Glück hatte man in der Karbolsäure ein energisches Desinfiziens entdeckt. Die Installierung des Karbolsprays, der aus einem eigenen Apparat während Wundversorgung und Verbandwechsel die Säure in die Luft versprühte ist offenkundigstes Zeichen, gegen wen der chemische Großangriff in erster Linie gerichtet war: gegen die Keime der Luft. (Abb. 4)

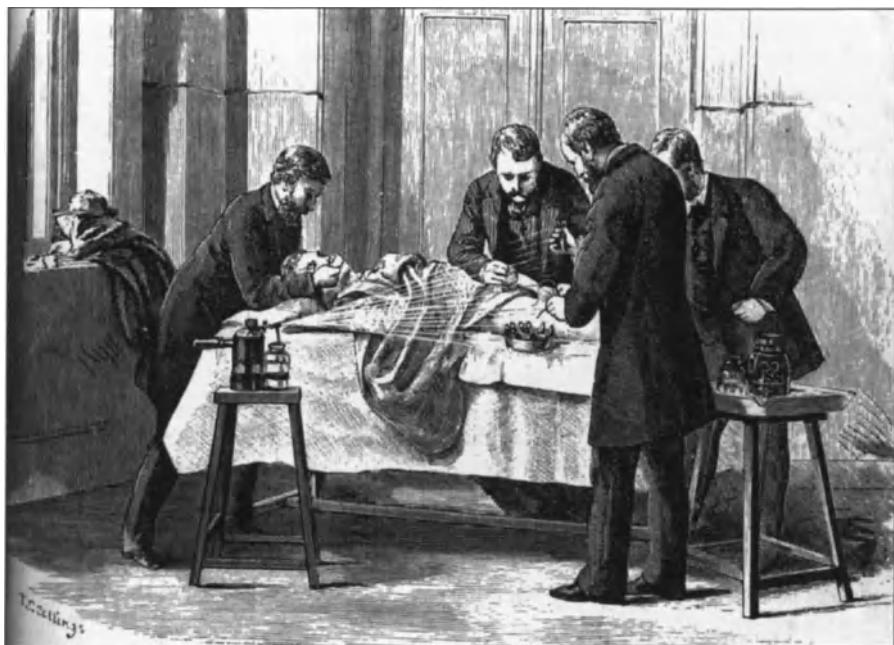


Abb. 4: Eine antiseptische Operation nach der von Joseph Lister entwickelten Methode der Wundbehandlung. Im Vordergrund links der Spray, der das ganze Operationsgebiet mit Karbollösung besprüht. Auf dem Operationstisch die in einer mit Karbollösung gefüllten Schale liegenden Instrumente, rechts das in Karbollösung aufbewahrte Catgut. Nach einem Holzschnitt aus der 1882 in London veröffentlichten ‚Antiseptic Surgery‘ von William Watson Cheyne.

Da sie auch an der Hand des Operateurs haften konnten, ließ dieser ebenfalls eine zeitlang seine Hände in 2,5 %iger Karbolsäurelösung liegen. Der Erfolg, den Lister mit solchen Maßnahmen hatte, war verblüffend: Waren vorher im Spital zu Glasgow von 35 am Unterschenkel Amputierten 16 (45,7 %) gestorben, so starben nach Einführung der antiseptischen Behandlung von 40 Amputierten nur 6 (15 %). Während dreier Jahre trat ein einziger Fall von Eryspiel und einer von Hospitalbrand auf [112].

Listers Grundthese von der Ubiquität der Keime in der Luft wurde seitens der Bakteriologen allerdings in einem wesentlichen Punkt korrigiert: Robert Koch und seine Schüler konnten zeigen, dass die Luft im allgemeinen nur harmlose Schimmelpilze enthält, die auf die Wunde keinen wesentlichen Einfluss haben. Die Gefahr der Luftinfektion war jedenfalls viel geringer, als Lister annahm.

Seit den 80er Jahren des 19. Jahrhunderts kristallisierte sich immer mehr heraus, dass der Kontaktinfektion weitaus größere Bedeutung zukam als einer Luftinfektion. 1890 führte der Amerikaner William Stuart Halsted in New York die Gummihandschuhe ein; 1892 erschien Schimmelbuschs „Anleitung zur aseptischen Wundbehandlung“, schon im nächsten Jahr die zweite Auflage. Man erkannte – wie schon Semmelweis mehr als vierzig Jahre vorher –, dass „gerade die Hand des Arztes als Infectionssquelle am meisten zu fürchten“ ist [101] und dass die Hände „das wichtigste Infection- und Desinfectionssubjekt“, aber auch „die am schwierigsten zu desinfizirenden Objecte“ sind [51].

■ Zur Geschichte von Strategien der Händehygiene

Mit den, in der vormikrobiologischen Ära nur durch epidemiologische Methodik von Oliver Wendell Holmes und vor allem I. Ph. Semmelweis gewonnenen Erkenntnissen über die Bedeutung der Hände medizinischen Personals für die Übertragung vieler Krankenhausinfektionen war zwar der Boden für Strategien zu deren Verhinderung bereitet, die systematische Erforschung von Methoden der Hände-

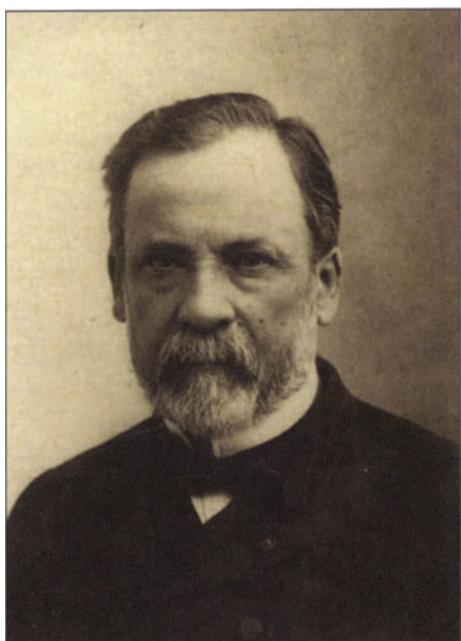


Abb.: Institut für Geschichte der Medizin, Universität Wien

Abb. 5: Louis Pasteur (1822–1895) führte die Medizin zur Bakteriologie, wurde ein Wegbereiter der Antisepsis und wagte es damit, den Ärzten Lehren zu erteilen.

hygiene und von deren Wirksamkeit bedurfte aber mikrobiologischen Wissens, wie es zunächst Louis Pasteur (Abb. 5) in Paris mit seiner Erforschung der Ursachen von Gärung und Fäulnis und deren Verhinderung durch Hitzeanwendung bereitstellte.

Die Ära wirklich mikrobiologisch kontrollierter Verhütungsstrategien begann aber erst nach der Einführung fester Nährmedien, 1880, durch Robert Koch in Berlin, welche erstmals eine saubere Auf trennung von Bakteriengemischen und damit die Gewinnung von Reinkulturen und deren Charakterisierung ermöglichten [45].

Betrachtungen über die Entwicklung der Händehygiene und, damit verbunden, solche über die Entwicklung verschiedener Strategien zur Verhinderung der Übertragung mikrobieller Handflora müssen berücksichtigen, dass es von dieser ökologisch nicht oder nur schlecht sowie gut angepasste Vertreter gibt. Schon 1900 unterschied man zwischen sogenannten „Oberflächen-“ und „Tiefenkeimen“, deren Eliminierung einer unterschiedlichen Behandlung bedurfte [66]. Seit dem Chirurgen Philipp B. Price [80, 81] werden mindestens zwei Gruppen von Mikroorganismen, die „transiente“ und „residente“ Hautflora, unterschieden, denen Rotter [91] noch die der „Handinfektionserreger“ hinzufügte. Obwohl diese Unterscheidung nicht immer leicht zu treffen ist, wenn bestimmte Spezies der einen oder anderen Gruppe zugeordnet werden sollen, ist sie hilfreich bei der Beschreibung, Einteilung und Zielvorgabe von solchen Strategien. Nach Rotter [90, ergänzt 93] stehen gegen die *transiente*, also nicht-hautige, sich nicht auf den Händen vermehrende, mechanisch leicht zu entfernde, aber oft potentiell pathogene Flora folgende Strategien zur Verfügung, die je nach Situation einzusetzen sind:

- *berührungsloses Arbeiten* mit Instrumenten statt Fingern
- Verwendung von (nicht sterilisierten) *Schutzhandschuhen*, um Handkontamination zu vermeiden, und deren situationsgerechter Wechsel
- Methoden der Keimeliminierung kontaminiierter Hände wie *Händewaschen* oder *hygienische Händedesinfektion* ev. *desinfizierende Händewaschung*

Bei diesen Maßnahmen bleibt die *residente*, also hautige, sich dort vermehrende, mechanisch nicht zu entfernde, aber in der Regel wenig pathogene Hautflora, wie schon von Otto Seitz [102] postuliert, unberücksichtigt. Da sie dennoch eine Rolle als Infektionserreger in der Chirurgie oder beim abwehrschwachen Patienten in der Schutzisolierung spielen kann, wird ihre Übertragung durch folgende Strategien zu verhindern getrachtet:

- Methoden der Hinderung einer Keimabgabe von den Händen durch *chirurgische Händedesinfektion* und Verwendung von (sterilen) *chirurgischen Handschuhen*;
- keimeliminierende Maßnahmen wie *antiseptische Waschungen* oder sogar lokale Anwendung von Antibiotika und eventuell die Therapie einer Hautkrankheit (z. B. Ekzem) bei Kolonisierung der (dabei vielfach pathologisch veränderten) Haut der Hände mit potentiellen Infektionserregern.

Die Übertragung der *Infektionsflora* von infizierten Hautläsionen an den Händen (Abszeß, Paronychie, Panaritium) wird nur durch *Verzicht auf infektionsgefährdende Tätigkeiten* wie Operieren, Hantieren mit Lebensmitteln oder Pharmazeutika verlässlich vermieden [91].

Strategien gegen transiente Handflora

Vermeidungsstrategien

Sollen die noch sauberen Hände nur als Vehikel für hautfremde Mikroorganismen ausgeschaltet werden, so werden sie am besten durch Verwendung von Instrumenten oder Schutzhandschuhen vor Kontamination geschützt. Es ist nämlich leichter „Hände sauber zu halten“ als „sauber zu machen“ [108]. Der Zeitpunkt der Einführung von *berührungslosem Arbeiten* aus hygienischen Gründen ist uns nicht bekannt. Man darf aber vermuten, dass diese Strategie mit dem Bewusstsein über die Bedeutung der Hände als Vehikel für Infektionserreger, also nach Semmelweis' bedeutender Erkenntnis, entstand.

Schutzhandschuhe dürften wohl erst nach Einführung des chirurgischen Handschuhs (s. unten) eingeführt worden sein. Der genaue Zeitpunkt ist somit auch nicht bekannt.

Strategien der Keimeliminierung

Händewaschen

Händewaschen war sicherlich seit Menschengedenken die Maßnahme, um Schmutz von den Händen zu entfernen. Wegen ihrer infektionsprophylaktischen Bedeutung im Krankenhaus gilt sie nach wie vor in den angelsächsischen Ländern und von diesen beeinflussten Regionen als die „single most important procedure for preventing nosocomial infection“ [30]. Obwohl viel zitiert, hat man dort offenbar „seinen Semmelweis“ nicht gelesen. Denn dieser stellt nach Untersuchung einer „an verjauchendem Medullarkrebs des Uterus“ leidenden Kreissenden fest: „... haben wir Untersuchende uns unsere Hände blos mit Seife gewaschen; die Folge davon war, dass von 12 gleichzeitig mit ihr Entbundenen 11 starben. Die Jauche des verjauchenden Medullarkrebses wurde durch das Seifenwasser nicht zerstört, durch die Untersuchungen wurde die Jauche auf die übrigen Kreissenden übertragen, und so das Kindbettfieber übertragen“ [103]. Semmelweis sagt damit eindeutig, dass Händewaschen in manchen Situationen eben nicht ausreichend wirksam ist.

Hygienische Händedesinfektion und desinfizierende Händewaschung

Inzwischen kann es als experimentell erwiesen gelten, dass es bis zu hundertmal wirksamere Methoden als Händewaschen zur Reduktion der Abgabe transienter Flora von den Händen gibt [s. bei 93], wobei es nicht nur zur mechanischen Entfernung, sondern Abtötung der Handflora kommt. Kam es Semmelweis bei seiner Auswahl von Chlorabspaltern vor allem auf die chemische Zerstörung „der auf den [untersuchenden] Händen klebenden Cadaverteile“ aus Gründen der gegenüber Seife und Wasser gesteigerten Wirksamkeit an, gründete Wilhelm Karl Albrecht Speck [106], damals Assistent am Hygieneinstitut in Breslau, seine Forderung nach Abtötung anstatt Entfernung der Handflora auf eine hygienisch relevante Zielsetzung: Mechanisch abgewaschene Infektionserreger sollten weder den Waschenden selbst, noch dessen Umgebung oder die Kanalisation kontaminiieren. Diese Forderung führte zu der im deutschen Sprachraum von manchen bis heute noch aner-

kannten Regel bezüglich der bei der Hygienischen Händedesinfektion einzuhalten den Reihenfolge: „Zuerst desinfizieren, dann waschen“. Speck hatte damit die völlig verschiedenen Zielsetzungen der „Hygienischen“ und „Chirurgischen Händedesinfektion“ erkannt und bestätigte damit die Vorstellungen des an hygienischen Fra gestellungen interessierten Chirurgen Carl Flügge [25]. Diese im deutschen Sprachraum seit damals gebräuchlichen, auf beide zurückgehenden Begriffe wer den übrigens seit 1978 auch im englischen Sprachraum als „hygienic“ und „surgical handdisinfection“ oft verwendet [4, 58].

Die konsequente Verfolgung der Speck'schen Forderung nach Vermeidung der Weiterverbreitung von Infektionserregern durch den Prozess der Händedesinfektion selbst führte im deutschen Sprachraum allmählich zur Einengung der Technik der Hygienischen Händedesinfektion auf „Keimabtötung noch auf den Händen“, was den Gebrauch von Wasser praktisch ausschließt. So sind seit 1981 nach den Prüfrichtlinien der DGHM wie auch der ÖGHMP Verfahren, welche eine Zugabe von Wasser vor oder während der Desinfektion vorsehen, für die hygienische Händedesinfektion sensu strictu nicht zulässig [19, 75]. Die mögliche Desinfektionstechnik beschränkt sich also auf das Baden der Hände in der Desinfektionslösung („Schüsselmethode“), was ebenso wie Besprühen aus verschiedenen Gründen abgelehnt wird, oder auf das Einreiben des Produktes in die trockenen Hände („Einreibeverfahren“). Für die Anwendung von Desinfektionsverfahren gegen transiente Handflora außerhalb des medizinischen Bereiches (z. B. Lebensmittelverarbeitung) werden allerdings desinfizierende Waschverfahren zugelassen, die in Deutschland einige Zeit als „Verfahren zur Händedekontamination“, im Gültigkeitsbereich der Europäischen Normen seit 1997 aber als „Hygienic handwash“ („Desinfizierende Händewaschung“) bekannt geworden sind [21].

Für die hygienische Händedesinfektion existiert seit 1997 eine Prüfvorschrift, die in der Europäischen Norm EN 1500 aufgezeichnet ist [22]. Diese gründet auf dem Wiener Modell für die Prüfung von Verfahren zur hygienischen Händedesinfektion [98]. Ein zu prüfendes Verfahren darf dabei im Probandenversuch mit künstlich kontaminierten Händen nicht signifikant schlechter abschneiden als die an den selben Probanden, am selben Tag und unter vergleichbaren Bedingungen festgestellte Reduktion der Abgabe von Testorganismen (*Escherichia coli* K 12) durch eine Referenz-Desinfektionsverfahren mit Isopropanol 60 % v/v, das insgesamt 60s anzuwenden ist.

Die Prüfvorschrift für die desinfizierende Händewaschung fußt auf dem Vorschlag der Birminghamschule, die gegenüber einer normalen Händewaschung zusätzliche desinfizierende Wirkung einer „Desinfizierenden Händewaschung“ im direkten Leistungsvergleich mit Kalischmierseife zu beweisen. Jedes derartige Verfahren, so wird gefordert, müsse eine signifikant stärkere Reduktion der Keimabgabe von der künstlich kontaminierten Hand bewirken als letztere [3]. Zehn Jahre später entwarfen und prüften Rotter und Koller [95] anhand dieses Vorschlags den Test, der nun als EN 1499 Bestandteil der Europäischen Normen ist.

Im folgenden sollen Details beider Strategien, der hygienischen Händedesinfektion und desinfizierenden Händewaschung, gemeinsam besprochen werden.

Eine detaillierte Schilderung der *Entwicklung von Desinfektionsmitteln*, die für Zwecke der hygienischen Händedesinfektion eingesetzt wurden, kann hier aus Platz-

gründen nicht gegeben werden. Statt dessen sei auf die umfangreichen Darstellungen von Rotter [91] und Engelmann [23] hingewiesen. In gebotener Kürze sollen aber einige wichtige Stationen dieser Entwicklungsgeschichte geschildert werden.

Es ist nicht verwunderlich, dass Robert Koch (Abb. 6) nicht nur die Ursache von Wundinfektionen nachweist [45], sondern sich auch intensiv mit der Bekämpfung von deren Erregern beschäftigt. So stellt er die ersten grundlegenden Untersuchungen über die Wirksamkeit von Desinfektionsmitteln an, wobei er auch heute noch gültige Thesen aufstellt [46]:

- Es gibt kein Desinfektionsmittel, das gegen jede Art von Bazillen, Sporen und Viren wirksam ist.
- Jedes Desinfektionsmittel muss gemäß seiner späteren Anwendung getestet werden.

Heute beinhalten verschiedene Desinfektionsmittelnormen auch in-praxi-Testung, z. B.

Phase 2/Step 2-Testung in den Europäischen Prüfnormen nach CEN (Europäische Normenkommission, Brüssel) s. Kapitel 3.

Zur Beurteilung von Desinfektionsmitteln sind einheitliche Testprozeduren notwendig.

Heute existieren Normen für die Desinfektionsmittel-Prüfung, z. B. nach CEN (Europäische Normenkommission, Brüssel) (s. Kapitel 3).

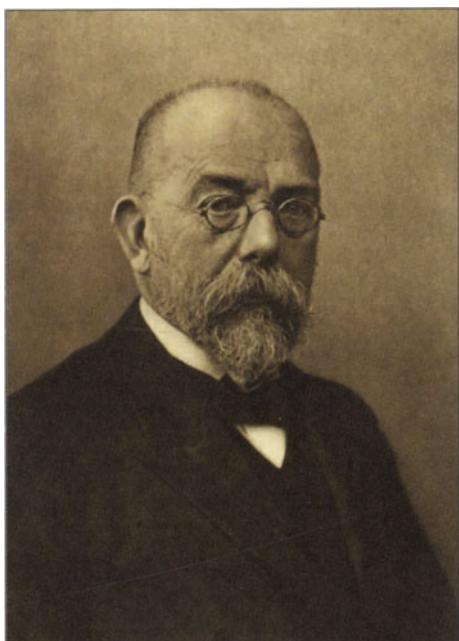


Abb.: Institut für Geschichte der Medizin, Universität Wien

Abb. 6: Robert Koch (1843–1910) stellte die ersten grundlegenden Untersuchungen über die Wirksamkeit von Desinfektionsmitteln an.

Außerdem forderte Koch, dass Desinfektionsmittel auf die Testorganismen nicht nur mikrobistatisch, d.h. vermehrungshemmend, sondern mikrobizid, also „abtötend“ wirken müssen. Es seien zu erheben: die Konzentration und Einwirkungsdauer, die zum Erreichen des beabsichtigten Effektes führen, sowie äußere Ein-

flussfaktoren (Lösungs- oder Verdünnungsmittel, Temperatur, Kombination mit anderen Desinfektionsmitteln). In seiner Veröffentlichung „Über Desinfektion“ [46] berichtet er über Untersuchungsergebnisse zu einigen, damals gebräuchlichen Haut- und Hände-Desinfektionsmitteln, von denen er aus Gründen der Praktikabilität nicht nur eine sichere Wirkung, sondern auch deren raschen Eintritt fordert [46]. Im Wesentlichen billigt Koch nach den Ergebnissen seiner Experimente neben Sublimat nur den Halogenen Brom und Iod Bedeutung in der Hände- und Hautdesinfektion zu, während er Phenol und Ethanol für wenig geeignet hält.

Sublimat (Quecksilber II-chlorid), 1883 von Hermann Kümmell [51] und 1885 von Josef Forster [26] als erste Quecksilberverbindung in die chirurgische Hände- bzw. Hautdesinfektion eingeführt, spielt dann trotz des seit Julius Geppert [31] bekannten Wissens um die nur bakteriostatische und aufhebbare Wirkung einige Jahrzehnte eine wichtige Rolle auch in der hygienischen Händedesinfektion [25, 106]. Als Vorteil wurden die niedrigen Wirkkonzentrationen (0,1–0,2 %) und die remanente Wirkung angesehen, als Nachteil die Giftigkeit. Toxikologische und umwelthygienische Erwägungen führten schließlich zum Rückzug sämtlicher, also auch der weniger giftigen organischen Quecksilberpräparate, wie z. B. des Quecksilbertphenylborates.

Von den *Halogenen* hat Chlor in Form von Chlorabspaltern (z. B. Na-, K-, Ca-Hypochlorit, Chlorkalk, organische Chlorabspalter) seine hervorragende Wirkung bei der hygienischen Händedesinfektion seit seiner Einführung in die Medizin, 1847, durch Semmelweis bewiesen. In einer Studie, in der die Wirkung von Semmelweis' Desinfektionsmethode im Vergleich zu einer einminütigen Händewaschung in Anlehnung an die Methodik der Europäischen Norm EN 1499 [21] zur Prüfung von Produkten für die Hygienische Händewaschung an künstlich kontaminierten Probandenhänden nachgestellt worden war, erwies sich erstere mit einer mittleren Reduktion der Keimabgabe von 5,6 log als 400mal wirksamer als letztere, mit welcher nur die erwartete Reduktion um 3 log gemessen wurde [92]. Dies entspricht dem Effekt der heute als am wirksamsten bekannten Methode zur hygienischen Händedesinfektion mit hochkonzentriertem n-Propanol [s. 93]. Wegen starker Hautreizung sind Chlorabspalter für eine oftmalige Anwendung an den Händen aber ungeeignet. Die Verwendung des nach dem ersten Weltkrieg in das DAB VI aufgenommenen Chloramin T beschränkt sich auf Sonderfälle (z. B. in der Virusdesinfektion).

Iodhaltige Präparationen wie z. B. Iodtriclor wurden schon früh in der Händedesinfektion versucht [106]. Anorganische Iod-Lösungen konnten sich aber wegen ihrer nachteiligen Wirkungen auf die Haut und wegen ihrer Farbe nie für die hygienische Händedesinfektion durchsetzen.

Seit den 1970–80er-Jahren finden aber organische Iodverbindungen, sogenannte Iodophore, dafür nach wie vor umso stärkere Verwendung, da sie ausgezeichnet wasserlöslich, besser hautverträglich und weniger färbend sind. Die Wirkung einer wässrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon-Iod (PVP-I) mit 1 % verfügbarem Iod wurde der von Isopropanol 60 % v/v, derzeit in EN 1500 als Wirkungsreferenz verwendet, als ebenbürtig befunden [93]. Im Gegensatz dazu wurde eine PVP-I-Seife zwar als signifikant wirksamer als Kalischmierseife [95], jedoch der o.a. Referenz signifikant unterlegen, beschrieben [96].

Zusammen mit Chlorabspaltern zählen die *Phenole* zu den ältesten, auch an den Händen angewandten Desinfektionsmitteln. Zunächst von Lister 1865 für die chirurgische Antiseptik eingesetzt, empfahlen Forster und Wassnick das 1834 vom Apotheker Friedlieb Runge [s. 23] entdeckte Phenol („Carbolsäure“) für Zwecke der hygienischen Händedesinfektion [43]. Wegen seiner Toxizität, der gegenüber verschiedenen Phenolderivaten geringen Wirksamkeit und wegen seines Geruchs wurde es jedoch bald durch seine Abkömmlinge abgelöst. Schon Robert Koch weist bereits auf die mögliche Wirkungssteigerung durch Substitution von Wasserstoffatomen im Phenolmolekül hin [109].

Eine bedeutende Weiterentwicklung geschah durch Einführung von Alkyl-(zunächst Methyl-) Gruppen in den Phenolring, was zur Entdeckung der Kresole führte und wodurch die Toxizität verringert, die bakterizide Wirkung aber erhöht wurde. Die schlechtere Wasserlöslichkeit der Kresole wurde durch Inkorporation in Flüssigseife aufgehoben. Auf diese Art hat 1889 der Wiesbadener Apotheker Gustav Raupenstrauch das alsbald berühmt gewordene „Lysol“ erfunden und das dafür ausgestellte Patent (D.R.P.Nr. 52129) an die Hamburger Firma Schülke & Mayr verkauft [s. bei 23].

Nach der Erkenntnis, dass eine Halogensubstitution von Wasserstoffatomen im Phenolring die bakterizide Wirkung steigert, brachte die Fa. Bacillolfabrik Dr. Bode & Co, Hamburg, ein Chlorkresol-Seifenpräparat, „Baktol“, heraus [s. 23]. Dieses Präparat wurde als 1 %ige Lösung in Isopropanol zur Händedesinfektion empfohlen [114]. Bekanntlich führt ein doppelt methyliertes Phenol den Namen „Xylenol“. Im Jahr 1915 berichtet Schottelius dann von der geruchlosen, wenig toxischen, aber sehr wirksamen Kombination des Chlorxylenol-Kresol-Seifenpräparates „Sagrotan“ (Schülke & Mayr), das von Schiemann u. Landau [108] für gut wirksam befunden wurde. Allerdings gibt es auch negative Bewertungen („nicht besser als Seife und Wasser“ [64]).

Von den Diphenylalkanen hat vor allem das heute wegen neurotoxischer Eigenchaften verlassene, schon 1941 von Gump [38] zum Patent angemeldete Hexachlorophen in den 1950er-Jahren große Verbreitung gefunden. Für die hygienische Händedesinfektion galt es im deutschen Sprachraum wegen seiner, sich fast nur auf grampositive Spezies erstreckenden und nur bakteriostatischen Wirkung als unbrauchbar [86]. Doch auch im englischsprachigen Bereich waren manche Autoren schon sehr früh skeptisch [68, 85]. Die Wirkung gegen gramnegative Bakterien wurde der von Seife vergleichbar befunden [64, 65, 69, 107].

Der Trichlorhydroxy-Diphenylether, Triclosan, wurde 1965 in die Desinfektion eingeführt [117]. Der Wirkstoff wurde als alkoholische Lösung oder in Tensiden zur Händedesinfektion angeboten und findet sich in diversen Händewasch- und -desinfektionsmitteln.

Kurzkettige, aliphatische *Alkohole* spielen heute wegen ihrer starken, schnell eintrtenden Wirkung und einfachen Anwendung nicht nur in Europa, sondern seit neuerer Zeit auch zunehmend in Nordamerika [11, 55] eine bedeutende Rolle in der Händedesinfektion. Dazu weiß man heute seit den Untersuchungen, u.a. der Wiener Schule [s. 93], dass eine deutliche Assoziation der bakteriziden Wirkung mit der Konzentration und der Spezies des verwendeten Alkohols existiert. Nach ihrer Wirkung gilt die Reihenfolge Ethanol < Isopropanol < n-Propanol [8, 14, 60, 73, 116]. Die Wirkungsstärke ist bezüglich der viruziden Eigenschaften umgekehrt

(n-Propanol < Isopropanol < Ethanol), hängt aber stark von der Lipophilie (gut wirksam) oder Hydrophilie (schlecht wirksam) des betrachteten Virus ab. Die wesentlichen Untersuchungen dazu stammen von Klein u. Deforest [44], Kuwert u. Thraenhart [52], Hendley et al. [40], Schürmann u. Eggers [110] sowie den Gruppen um Sattar [100] und Steinmann [111].

Schon seit Robert Koch ist die Unwirksamkeit von Alkoholen gegenüber Bakteriensporen bekannt. Seine Versuchsergebnisse mit an Seidenfäden angetrockneten Staphylokokken, welche die Unwirksamkeit von hoch konzentriertem Ethanol unter diesen Bedingungen beweisen sollen, sind allerdings bei Betrachtung der Händedesinfektion relativ zu sehen: niemals finden sich an den Händen Staphylokokken in einem so trockenen Zustand wie an Kochs Seidenfäden.

Als erster Alkohol wurde Ethanol von Fürbringer [27], allerdings zunächst für die chirurgische Händedesinfektion, eingeführt. Nicht viel später wurde dieser Alkohol – ganz im Sinne der hygienischen Händedesinfektion – auch zur Abtötung von Seuchenerregern auf den kontaminierten Händen verwendet [10, 14, 29, 43, 108]. Manche [35, 49] führten seine Wirkung auf Fixierung der Bakterien an die Haut zurück. Fürbringer [27] betrachtete ihn ebenso wie Reinicke [87] nur als „fettlösendes Reinigungsmittel“, das man vor der eigentlichen Desinfektion anwenden sollte. Neufeld u. Schiemann [73] bewiesen allerdings dann seine schnell eintretende bakterizide Wirkung an den Händen und differenzierten diesen Effekt von der rein mechanischen Ablösung in einem eleganten Experiment. Bestätigungen dieser Ergebnisse lieferten die experimentellen Daten von Mittermayer u. Rotter [69], Koller et al. [47, 48], Ayliffe et al. [2] und Lilly u. Lowbury [58].

Die noch stärkere bakterizide Wirkung der beiden Propanole, vor allem von n-Propanol, wurde ebenfalls bald erkannt [8, 14, 60, 72, 116]. In heutigen Anforderungen entsprechenden Experimenten an der Hand bestätigte die Wiener Schule diese Ergebnisse [s. 93].

Dass Alkohole keine remanente Wirkung aufweisen, wird von der Wiener Schule nicht als Nachteil angesehen [93], da das Ziel der hygienischen Händedesinfektion ausschließlich die schnellstmögliche Befreiung der Hände von Infektionserregern nach Kontamination sei.

Gemische mit Seifenlösungen wurden vor allem in der „Frühzeit“ der Verwendung von Ethanol versucht [5]. Wirkungsverstärkende oder -verlängernde Zusätze wie Quecksilber-, Halogen-, Ampholyt- oder quaternäre Ammoniumverbindungen sowie Chlorhexidin, Triclosan, Phenole oder Wasserstoffperoxid wurden von Anfang an [5] und werden immer noch [93] zugesetzt. Ihr Nutzen für die hygienische Händedesinfektion wird zumindest von der Wiener Schule für gering erachtet, kann aber in der chirurgischen Hände-Desinfektion zum Tragen kommen.

Von den *Aldehyden* erlangte der 1867 von August Wilhelm von Hofmann erstmals rein dargestellte Formaldehyd als Formalin, eine wässrige Lösung dieses Gases sowie als Seifenlösung, vor allem in Form des 1898/99 von Dr. Hans Rosenmann und Dr. Alfred Stephan entwickelten und 1900 zum Patent angemeldeten „Lysoforms“, einer Formaldehyd-Seifenlösung [s. 23], auch in der Händedesinfektion Bedeutung. Aldehyde sind heute in dieser Anwendung wegen ihrer schlechten Hautverträglichkeit und wegen der angeblichen Kanzerogenität des Formaldehyds verlassen.

Desinfizierende Tenside fanden erstmals mit der Einführung der quaternären Ammoniumverbindung Benzalkoniumchlorid durch den Pathologen Gerhard Domagk, damals Direktor der Farbenfabriken Bayer, 1935 zu Desinfektionszwecken Anwendung [20]. Da diese sogenannten Invertseifen Desinfektions- und Reinigungswirkung miteinander verbinden, nur eine geringe Toxizität aufweisen und gut hautverträglich sind, stießen sie auch als Mittel zur Haut- und Händedesinfektion auf großes Interesse und führten zur Entwicklung zahlreicher verwandter Verbindungen.

Bald erkannte man allerdings auch die Lücken im Wirkungsspektrum und ihre Inaktivierbarkeit durch Anionenseifen, Eiweiß und ionenreiches Wasser, sodass sich mehr und mehr Skepsis über ihre Brauchbarkeit für die hygienische Händedesinfektion breit machte [s. bei 91]. Tatsächlich wurde verschiedentlich an der künstlich kontaminierten Hand gezeigt, dass ihre bakterizide Wirkung der von Alkoholen unterlegen ist [37, 63, 74 und 64, 78]. Positivere Untersuchungsberichte beruhten immer auf Fehleinschätzungen, die auf nicht durchgeführte oder unzureichende Neutralisierung des Wirkstoffes nach erfolgter Exposition zurückzuführen sind. Die starke Adsorption von Quats an die Hautoberfläche veranlasste Neufeld et al. [74], die Eignung von Quats zur „prophylaktischen Desinfektion“ bei Neukontamination der mit Benzalkoniumchlorid (1%) gewaschenen Hand zu überprüfen. Das Ergebnis war negativ, die erhoffte „antibakterielle Ausrüstung“ der Hände des medizinischen Personals als Prophylaxe von Infektionsübertragungen daher nicht wirksam.

Amphotherale, waschaktive Substanzen, sogenannte Ampholytseifen, haben in den 1980er-Jahren vor allem als TEGO-Präparate Eingang in die Medizin gefunden. Im Gegensatz zu den Quats wird ihre antibakterielle Wirkung nicht durch hartes Wasser beeinträchtigt [9] und ihr Wirkungsspektrum schließt Mykobakterien mit ein [113]. Ihre Eignung für die hygienische Händedesinfektion wurde unterschiedlich beurteilt [s. bei 91].

Für die hygienische Händedesinfektion haben Quats und Ampholytseifen heute nur sehr geringe Bedeutung. Neben der gegenüber Alkoholen deutlich geringeren bakteriziden Wirkung dürfte der Hauptgrund in der Entwicklung und sehr guten Vermarktung von Chlorhexidin (CHX) durch die englische Fa. ICI zu sehen sein. Diese, zuerst von Davies et al. [16] als eine von mehreren Bisdiguanidinen [89] beschriebene kationische Verbindung hat auf den Gebieten der Hände-, Haut- und Schleimhautdesinfektion weltweite Verwendung gefunden. Obwohl CHX vornehmlich bakteriostatisch und erst bei 500- bis 2000-facher minimaler Hemmkonzentration bakterizid wirkt [113], fand es als Azetat und v.a. Glukonat in Form von alkoholischen Lösungen oder als Waschemulsion Eingang auch in die hygienische Händedesinfektion. In Probandenversuchen an der künstlich kontaminierten Hand stellte sich allerdings bei ordnungsgemäßer Ausschaltung des starken bakteriostatischen Effektes nach abgelaufener Exposition bald heraus, dass die Wirkung der 4 % CHX-Glukonat enthaltenden Waschemulsion nicht besser als die von normaler Flüssigseife [4, 96], die der alkoholischen Lösung nicht besser als die des Alkohols allein [97] war. Trotz dieser Erkenntnis spielt CHX in der beschriebenen Anwendung weltweit auch heute noch eine bedeutende Rolle.

Oxidantien wie Wasserstoffperoxid, Kaliumpermanganat oder Persäuren fanden wegen zu geringer Wirksamkeit, anwendungstechnischer Schwierigkeiten oder wegen Nebenwirkungen [91] nie für längere Zeit Eingang in die Händedesinfektion.

Strategien gegen transiente und residente Hautflora

Hier soll über die Geschichte von Strategien berichtet werden, welche auch die Übertragung von hauteigener, residenter Flora vermeiden helfen sollen.

Vermeidungsstrategien

Während Joseph Lister noch die Auswirkungen einer mikrobiellen Wundkontamination vor allem durch Abtötung der auf dem Weg in die Operationswunde befindlichen oder dort schon deponierten Infektionserreger mittels seines antiseptischen Prinzips zu verhindern trachtete, führte – nicht zuletzt wegen der Nebenwirkungen der Karbolsäure – William Stewart Halsted 1890 in New York den Operationshandschuh ein [39], der allerdings schon vorher im Johns Hopkins Spital, Baltimore, zur normalen Operationsausstattung gezählt haben soll [s. bei 23]. Damit war das heute noch gültige Prinzip der physischen Trennung von Wunde und Chirurgenhand, integraler Teil des aseptischen Operierens, etabliert worden.

Strategien der Keimeliminierung

Bekanntlich ist der chirurgische Gummihandschuh verwundbar, sodass je nach Art der Operation 16–53 % der Handschuhe während der Operation verletzt werden [41]. Dies hat auch messbare Auswirkungen auf die Infektionsquote – zumindest Reiner Operationen, z. B. mit Handschuhverletzung 5,3 %, ohne bekannte Handschuhläsion aber nur 1,7 % [15].

Aus diesem Grund führt das chirurgische Team nach wie vor eine chirurgische Händedesinfektion durch, um die Aussaat chirurgeneigener Hautbakterien in die Wunde bei Handschuhläsionen so gering wie möglich zu halten. Obwohl der protektive Effekt dieser Maßnahme nie in einer kontrollierten klinischen Studie nachgewiesen worden war, was heute aus ethischen Gründen auch kaum mehr möglich wäre, darf die Berechtigung der Maßnahme darin gesehen werden, dass das als äußerst wirkungsvoll erkannte Konzept der Asepsis in der Chirurgie nicht durch unsterile Hände durchbrochen werden soll.

Es ist das Verdienst der DGHM, erstmals 1958 eine das Mindestausmaß der Keimzahlverminderung beschreibende Anforderung formuliert zu haben. In der ersten Ausgabe der „Richtlinien für die Prüfung chemischer Desinfektionsmittel“ wurde gefordert, dass die Wirkung jedes Verfahrens für die chirurgische Händedesinfektion mindestens dem keimreduzierenden Effekt einer 5-minütigen Behandlung mit Ethanol 80 % ml/ml entsprechen müsse [17]. In den späteren Ausgaben wurde Ethanol durch das stärker wirkende n-Propanol 60 % ersetzt [18]. Auf dieser Basis hat dann die Wiener Schule den Text für die Prüfvorschrift der ÖGHMP [76] formuliert und die Basis für die heutige Europäische Vornorm prEN 12791 geliefert [24].

Nach Anbruch der mikrobiologischen Ära war, neben dem von Lister 1865 eingeführten Prinzip der Antiseptik in der Chirurgie, vor allem von Curt Schimmelbusch das der Asepsis propagiert worden [101]. Dieses Prinzip beinhaltete neben den verschiedenen, schon bekannt gewordenen Desinfektionsmethoden allen Gerätes, der Verbände und Hände auch die Reinigung als mechanische Methode der Keimeliminierung. So war fast jede Technik der chirurgischen Händedesinfektion mit einer peniblen Händewaschung unter Verwendung von Seife und Bürste verbunden. Bekannt ist heute noch die zweizeitige Fürbringer'sche Methode, die vorsieht, die Hände und Unterarme gründlich mit heißem Wasser, Seife und Bürste zu schrubben, bevor sie mit hochkonzentriertem Ethanol desinfiziert werden [27]. Alternativ dazu wurden die beiden folgenden Methoden der präoperativen Händevorbereitung von Friedrich Ahlfeld [1] verwendet: die „einfache Handreinigung“ beinhaltete eine dreiminütige Händewaschung mit nachfolgendem Abreiben mit Ethanol (96 %), während die „verschärzte Handreinigung“ eine fünfminütige Waschung und danach ein ebenso langes Bürsten von Haut und Fingernägeln mit Ethanol vorsah. Diese letztere Methode wurde bei Personen als angezeigt betrachtet, die nachweislich mit virulenten pathogenen Bakterien in Kontakt gekommen waren [1]. In Kriegszeiten, in denen die nötigen Rohstoffe für Desinfektionsmittel nicht verfügbar waren, wurde sogar Gipspulver als mechanisches Mittel zur Eliminierung von Bakterien verwendet [32].

Diese äußerst hautschädigenden mechanischen Maßnahmen wurden unseres Wissens erstmals vom amerikanischen Chirurgen Philipp B. Price ad absurdum geführt, als er 1938 experimentell nachwies, dass Waschen von Händen und Unterarmen mit Seife und Bürste die Keimabgabe etwa alle 6 Minuten nur halbiert [80]. Er selbst zog allerdings nicht die Konsequenz aus dieser Erkenntnis als er immer noch eine mindestens 7-minütige Händewaschung mit Seife und Bürste vor der Alkoholverwendung propagierte. Das enttäuschende Ergebnis dieser zeitraubenden und strapaziösen Maßnahme zeigt, dass die präoperative Händevorbereitung nur eine kurze (max. 1 Minute) Händewaschung rechtfertigt, aber eine wirkungsvolle Desinfektion erfordert.

Wirkstoffe für die Chirurgische Händedesinfektion decken sich vielfach mit den für die Hygienische beschriebenen (s. Seite 13). Dennoch finden sich einige differenzierende Spezifika: Während die Hygienische Händedesinfektion ein möglichst breites Wirkungsspektrum erfordert, brauchen Mittel für die Chirurgische weder tuberkulozid, fungizid noch viruzid wirken, weil postoperative Wundinfektionen nicht durch die angesprochenen Vertreter von Infektionserregern hervorgerufen werden. Der Wunsch des Chirurgen nach einer langanhaltenden Nachwirkung (= remanenter Effekt) unter dem Handschuh ist hingegen verständlich, soll doch das Hochwachsen von residenter Flora während der Operation unterdrückt werden. Manche der genannten Wirkstoffe weisen diese Eigenschaft auf (s. unten).

Am Anfang der chirurgischen Händedesinfektion steht die *Karbolsäure* (Lister, s. [33]) mitsamt ihren unangenehmen Nebenwirkungen, die alsbald nach anderen Mitteln suchen ließen. Unter diesen kam das schon von Robert Koch und dann wegen seiner remanenten Wirkungen geschätzte *Sublimat* zu Ehren [50]. Nicht viel später fanden *Alkohole*, zunächst als Ethanol [1, 27] Eingang in die präoperative Vorbereitung der Chirurgenhand. Im deutschen Sprachraum werden sie bis heute

in dieser Anwendung vielfach verwendet, auch wenn die Palette der kommerziell angebotenen Präparate auf Iso- und n-Propanol erweitert wurde, denen schon Wirgin [116], Christiansen [14], Neufeld u. Schiemann [73] und schließlich die Wiener Schule [93] eine noch bessere bakterizide Wirkung an der Hand zusprachen als dem Ethanol. Im anglo-amerikanischen und in dem von diesem beeinflussten Raum, in dem bis in die 1940er Jahre zumindest der bakteriologisch ausgezeichnete informierte, in den USA tätige Chirurg Philipp B. Price [82, 83]. Alkoholen einen hervorragenden Stellenwert einräumte, änderte sich die Prävalenz entsprechend den jeweils neu auf den Markt gebrachten Neuerscheinungen und der Bewerbung zugunsten der quaternären Ammoniumbasen, der Jodophore und der chlorhexidin-haltigen Präparate, sehr zu Unrecht wie die Untersuchungen der Wiener Schule beweisen sollten [s. bei 93].

Als Nachteil der hochwirksamen Alkohole wird angeführt, dass sie über keine remanente Wirkung verfügen. Dies wird von der Birmingham und der Wiener Schule aber anders gesehen. Erstens vermuteten Lowbury et al. [62] insofern eine Nachwirkung unter dem Handschuh, als es zunächst zu einer subletalen Schädigung eines Teils der Handflora käme, von der diese durch Aufbringen auf ein Nährmedium unmittelbar nach der Desinfektion, nicht aber drei Stunden später vor dem Absterben errettet werden könne. Diese Hypothese wurde dann von Lilly et al. [59] bestätigt. Zweitens ist die in Europa durch die baldige Etablierung einer einheitlichen Prüf norm und durch die in dieser vorgesehenen Methodik [24] geforderte bakterizide Wirkung eines Verfahrens für die chirurgische Händedesinfektion derart hoch – sie muss der von n-Propanol 60 % v/v innerhalb von 3 min entsprechen – dass die Keimabgabe unmittelbar nach der Desinfektion um 2,5–3,4 log verringert wird [93]. Damit dauert die Restitution der Hautflora einige Stunden, bis der Ausgangswert wieder erreicht ist. Eine durch Residuen des Desinfektionsmittels an der Hautoberfläche bedingte Nachwirkung ist daher entbehrlich. Die überragende Wirkung von n-Propanol, auch an der sauberen „Tageshand“, wurde schon früh von Neufeld u. Schiemann [73] herausgestellt und durch die Untersuchungen der Wiener Schule immer wieder bewiesen [93]. Trotzdem wurden und werden alkoholischen Präparaten verschiedene Wirkstoffe zugesetzt [91], die eine remanente Wirkung vermitteln sollen. Für Triclosan [6] und vor allem für Chlorhexidenglukonat [62, 115, 93] kann diese als erwiesen gelten. Im Gegensatz zu der in den letzten 60 Jahren geübten Praxis erlangen Alkohole nunmehr seit 10 Jahren auch in angloamerikanischen und von diesen beeinflussten Ländern vermehrt Interesse auch für Zwecke der chirurgischen Händedesinfektion [54, 11], allerdings mehr unter dem Aspekt der einfacheren und zeitsparenden Anwendung wasserloser Einreibepräparate als wegen ihrer überragenden Wirkung [53].

Alkoholische Präparaten liegen heute in Flüssig-, Schaum- oder Gelform, die beiden letzteren v.a. in Nordamerika, vor. Bezüglich der Wirkungsunterschiede dieser Zubereitungsformen sind die Akten noch nicht geschlossen.

Die Idee des „Handschuheffektes“ von *quaternären Ammoniumverbindungen*, d. h. von deren starker Affinität zu Oberflächen und einem damit verbundenen remanenten Effekt, war in der Chirurgie natürlich hoch angesehen. Neufeld [71] zeigte allerdings auf, dass mit *Quats* behandelte Bakterien, die bald von ihrem Desinfektionsmittelüberzug durch geeignete „Gegenmittel“, z. B. durch Anionen-

seife befreit wurden, nur „scheintot“ waren. Somit erwies sich die Desinfektionswirkung unter dem chirurgischen Handschuh bei weitem als nicht so gut, wie ursprünglich angenommen worden war [84]. Besonders störte auch, dass sie durch Seifenreste von vorhergehenden Waschungen neutralisiert werden. Am meisten enttäuscht aber die gegenüber von Alkoholen doch sehr geringe Reduktion der Hautflora [91, 93]. Nicht zuletzt deshalb und wegen des immer wieder beobachteten mikrobiellen Bewuchses von Gebrauchslösungen werden Quats heute kaum mehr als einzige Wirkstoffe in Hände-desinfektionsmitteln, sondern meist als wirkungsverlängerndes Supplement Alkoholen zugefügt [s. 91].

Chlorhexidenglukonat wurde in den USA 1976 in einer Waschemulsion für die chirurgische Händedesinfektion von der FDA approbiert [13]. Im Vergleich zu Alkoholen ist die Sofortwirkung gegen die residente Handflora zwar signifikant besser als von normaler Seife, aber der von Alkoholen bei weitem unterlegen [96]. Die remanente Wirkung nach 3 Stunden ist unter dem Handschuh aber deutlich ausgeprägt. Eine Kumulation der Wirkung im Sinne einer täglich abnehmenden Keimabgabe von der Hand („persistierender Effekt“ nach Michaud [67]) bei regelmäßiger Gebrauch wurde beschrieben [91]. Bemerkenswert ist dabei auch die Wirkungssteigerung bei sequentieller Anwendung von CHX-haltiger Seife und ebensolchem Alkohol [28, 79, 94]. In der angloamerikanisch orientierten Welt ist Chlorhexidenglukonat im besprochenen Anwendungsgebiet nach wie vor einer der am häufigsten verwendeten Wirkstoffe.

Von den *Halogenen* fanden letztlich nur die Iodophore Eingang in die Chirurgische Händedesinfektion. Polyvinylpyrrolidon-Iod (PVP-I)-Flüssigseifen erfreuten sich bald nach ihrer Einführung großer Beliebtheit, da sie gleichzeitig reinigen und desinfizieren (einzeitige Händebehandlung) und gut hautverträglich sind. Ihre Sofortwirkung ist im Vergleich zu Alkoholen bescheiden und mit der von CHX-Seife zu vergleichen [91, 93]. Im Gegensatz zu dieser verfügen sie aber nicht über eine remanente Wirkung.

Alkoholische Lösungen von PVP-Iod wirken entsprechend der verwendeten Alkoholspezies und deren Konzentration [2]. Jodophore spielen in der Händehygiene aber nach wie vor weltweit eine Rolle.

Literatur

1. Ahlfeld F (1895) Die Desinfektion des Fingers und der Hand vor geburtshilflichen Untersuchungen und Eingriffen. *Dtsch Med Wschr* 21: 851-855
2. Ayliffe GAJ (1984) Surgical scrub and skin disinfection. *Infect Control* 5: 23-27
3. Ayliffe GAJ, Babb JR, Lilly HA (1981) Tests for handdisinfection. In: Collins CH, Allwood MC, Bloomfield SF et al. (Hrsg) *Disinfectants: Their use and evaluation of effectiveness*. Academic Press, London, S 37-44
4. Ayliffe GAJ, Babb JR Quoraishi AH (1978) A test for „hygienic“ hand disinfection. *J Clin Pathol* 31: 923-928
5. Bechhold H (1914) Von der Reinigung der Hände. *Z Hyg* 77: 436-459
6. Bendig JWA (1990) Surgical hand disinfection: Comparison of 4% chlorhexidine detergent solution and 2% triclosan detergent solution. *J Hosp Infect* 15: 143-148
7. Benedek I (1983) Ignaz Philipp Semmelweis 1818-1865. Böhlau, Wien-Köln-Graz
8. Bernhardt G (1922) Über Isopropanol als Mittel zur Händedesinfektion. *Dtsch med Wschr* 48: 68-69
9. Block SS (1977) Amphoteric surfactant disinfectants. In: Block SS (ed), *Disinfection, Sterilization and Preservation*. Lea & Febiger, Philadelphia, S 348-360
10. Börnstein P (1915) Versuche über die Möglichkeit, infizierte Hände durch einfache Verfahren zu desinfizieren. *Z Hyg* 79: 145-169
11. Boyce JM (2001) Scientific basis for handwashing with alcohol and other waterless antiseptic agents. In: Rutala WA (ed) *Disinfection, Sterilization, and Antisepsis*. Assoc Professionals Infect Control Epidemiol, Inc (APIC) Washington, S 140-150
12. v. Brunn-Fahrni R (1949) Antiseptik und Aseptik. *Ciba Z* 10: 4374-4404
13. Center for Disease Control (1977) Methods of prevention and control of nosocomial infections. National nosocomial infections study report, annual summary 1975. Atlanta 1977, 15-17
14. Christiansen J (1918) Zur Theorie und Praxis der Alkoholdesinfektion. *Z Physiol Chem* 102: 275-305
15. Cruse PJE, Foord R (1973) A five-year prospective study of 23, 649 surgical wounds. *Arch Surg* 107: 206-210
16. Davies GE, Francis J, Martin AR, Rose FL, Swain G (1954) 1: 6 Di-4'-Chlorophenylguanidohexan („Hibitane“). Laboratory investigation of a new antibacterial agent of high potency. *Br J Pharmacol* 9: 192-196
17. Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (1958) Richtlinien für die Prüfung chemischer Desinfektionsmitteln. *Zbl Bakteriol Hyg Abt I Orig* 173: 307-317
18. Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (1972) Richtlinien für die Prüfung chemischer Desinfektionsmitteln. 3. Auflage, G. Fischer, Stuttgart
19. Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (1981) Richtlinien für die Prüfung und Bewertung chemischer Desinfektionsverfahren. *Zbl Bakt Hyg I Abt Orig B* 172: 528-556
20. Domagk G (1935) Eine neue Klasse von Desinfektionsmitteln. *Dtsch med Wschr* 61: 829-832
21. EN 1499 (1997) Hygienic Handwash. European Committee for Standardization, Brüssel
22. EN 1500 (1997) Hygienic Handrub. European Committee for Standardization, Brüssel
23. Engelmann L (1995) Zur Entwicklungsgeschichte der Haut- und Händedesinfektionsmittel sowie Hautantiseptika vom Ende des 19. bis Anfang des 20. Jahrhunderts im deutschen Sprachgebiet. *Augural-Dissertation Universität Basel*
24. Europäische Normenkommission (2001) prEN 12791 Surgical handdisinfection, Brüssel
25. Flügge C (1905) Einige Vorschläge zur Verbesserung von Desinfektionsvorschriften. *Z Hyg* 50: 381-420
26. Forster J (1885) Wie soll der Arzt seine Hände reinigen? *Zbl Klin Med.* 6: 297-299
27. Fürbringer P (1888) Untersuchungen und Vorschriften über die Desinfektion der Hände des Arztes nebst Bemerkungen über den bakteriologischen Charakter des Nagelschmutzes. Bergmann JF, Wiesbaden
28. Furuhashi M, Miyamae T (1979) Effect of pre-operative hand scrubbing and influence of pinholes appearing in surgical rubber gloves during operation. *Bull Tokyo med & dental Univ* 26: 73-80
29. Gaehtgens W (1910) Die Händedesinfektion bei Typhusbazillenträgern. *Arch Hyg* 72: 233-256
30. Garner J, Favero MS (1986) CDC, Guideline for handwashing and hospital environmental control (Revised guideline). *Infect Control* 7: 231-235
31. Geppert J (1889) Zur Lehre von den Antiseptics. Berlin klin Wschr 26: 789-794
32. Gocht H (1916) Händedesinfektion ohne Seife. *Dtsch Med Wschr* 42: 1262
33. Godlee RJ (1921) Six papers by Lord Lister. John Bale, Sons Danielsson, London

34. Goethes sämtliche Werke (ohne Jahr). Neu durchges. u. erg. Ausg. M. Einl. v. Karl Goedeke. 2. Bd, Cotta, Stuttgart
35. Green CL (1896) Versuche über die Spiritusdesinfektion der Hände. Dtsch med Wschr 20: 23
36. Grimm J u. W (1991) Deutsches Wörterbuch. Nachdr. Deutscher Taschenbuch Verlag, München
37. Grün L, Schopner R (1957) Erwartung und Leistung bei der Hygienischen Händedesinfektion. Z Hyg 143: 521-532
38. Gump WS (1945) Development of a germicidal soap. Soap San Chem 21: 36-50
39. Halsted WS (1913) J Amer Med Ass 60: 1119-1129. Zit. nach Dineen P, Hildick-Smith G (1965) Antiseptic care of hands. In: Maibach H, Hildick-Smith G (eds) Skin bacteria and their role in infection. McGraw-Hill, New York, S 291-309
40. Hendley JO, Mika LA, Gwaltney JM (1978) Evaluation of virucidal compounds for inactivation of rhinovirus on hands. Antimicrob Agents Chemother 14: 690-694
41. Hoborn J (1981) Transmission of aerobic skin organismus via contact. In: Hoborn J (ed) Humans as dispersers of microorganisms - Dispersion pattern and prevention. Dissertation University of Göteborg, S 65-85
42. Holmes OW (1843) The contagiousness of puerperal fever. New Engl. Quart. J M. & S 1: 503-530
43. Iggersheimer J (1906) Über die bakterizide Kraft des 60prozentigen Alkohols. Zbl Bakt Hyg 40: 414-419
44. Klein M, Deforest A (1963) Antiviral action of germicides. Soap chem Specialities 34: 70-72 und 95-97
45. Koch R (1878) Untersuchungen über die Aethiologie der Wundinfektionskrankheiten, Leipzig (nach Engelmann [23])
46. Koch R (1881) Über Desinfektion. Mitteilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte 1: 234-282
47. Koller W, Rotter M, Kundi M (1978) Wertbestimmung von Verfahren für die Hygienische Händedesinfektion: Vergleich zweier Kontaminationsmethoden und Verwendung eines automatischen Kloniezählerätes. Zbl Bakt Hyg I Abt Orig B 167: 38-47
48. Koller W, Rotter M, Kundi M, Mittermayer H, Wewalka G (1976) Zur Kinetik der Keimabgabe von der künstlich kontaminierten Hand. Zbl Bakt Hyg I Abt Orig B 163: 509-523
49. Krönig B (1894) Versuche über Spiritusdesinfektion der Hände. Zbl Gynäk 18: 1346-1356
50. Kümmell H (1883) Über eine neue Verbandsmethode und die Anwendung des Sublimates in der Chirurgie. Arch Klin Chir 28: 673-719
51. Kümmell H (1886) Die Bedeutung der Luft- und Contactinfection für die praktische Chirurgie. Arch Klin Chir 33: 531-547
52. Kuwert EK, Thraenhart O (1977) Theoretische, methodische und praktische Probleme der Virusdesinfektion in der Humanmedizin. Immunität und Infektion 4: 125-127
53. Larson EL (2001) Trends in hand degerming for surgical personnel: the decade of the 1990s. In: Rutala WA (ed) Disinfection, Sterilization, and Antisepsis. Assoc Professionals Infect Control Epidemiol, Inc (APIC) Washington, S 151-156
54. Larson EL, Butz AM, Gullette DL, Laughon BA (1990) Alcohols for surgical scrubbing? Infect Control Hosp Epidemiol 11: 139-143
55. Larson EL, Eke PI, Laughon BE (1986) Efficacy of alcohol based hand rinses under frequent use conditions. Antimicrob Agents Chemother 30: 542-544
56. Lesky E (1964) Ignaz Philipp Semmelweis und die Wiener medizinische Schule. Böhlau, Wien-Köln-Graz
57. Lesky E (1965) Die Wiener medizinische Schule im 19. Jahrhundert. Böhlau, Wien-Köln-Graz
58. Lilly HA, Lowbury EJL (1978) Transient skin flora - their removal by cleansing or disinfection in relation to their mode of deposition. J Clin Path 31: 919-922
59. Lilly HA, Lowbury EJL, Wilkins MD, Zaggy A (1979) Delayed antimicrobial effects of skin disinfection by alcohol. J Hyg (Camb) 82: 497-500
60. Lockemann G, Bär F, Totzeck W (1941) Über die keimtötende Wirkung von Alkoholen. Zbl Bakt Hyg 147: 1-15
61. Loewe R (1956) Handwashing and the eyesight in the Regimen Sanitatis. Bull Hist Med 33: 100-108
62. Lowbury EJL, Lilly HA, Ayliffe GAJ (1974) Preoperative disinfection of surgeon's hands: use of alcoholic solutions and effects of gloves on skin flora. Brit Med J 2: 369-372
63. Lowbury EJL, Lilly HA, Bull JP (1960) Disinfection of the skin of operation sites. Br Med J 2: 1039-1044
64. Lowbury EJL, Lilly HA, Bull JP (1964) Disinfection of hands: removal of transient organisms. Brit Med J 2: 230-233
65. Lowbury EJL, Lilly HA, Bull JP (1964) Methods for disinfection of operation sites. Br Med J 2: 531

66. Lüders R (1907) Die neueren Arzneimittel in ihrer Anwendung und Wirkung. Unter Mitwirkung von W. Thom. Düsseldorf-Leipzig (zit. nach Engelmann [23])
67. Michaud RN, McGrath MB, Goss WA (1976) Application of a gloved-hand model for multiparameter measurements of skin-degerming activity. *J Clin Microbiol* 3: 406-413
68. Miller JM, Jackson DA, CS Collier (1962) The microbial property of pHisoHex. *Milit Med* 127: 576-578
69. Mittermayer H, Rotter M (1975) Vergleich der Wirkung von Wasser, einigen Detergentien und Äthylalkohol auf die transiente Flora der Hände. *Zbl Bakt Hyg I Abt Orig B* 160: 163-172
70. Münster L (1933) Ein vergessener Vorkämpfer der Parasitenlehre: Agostino Bassi aus Lodi. (Zugleich ein Vergleich der Tätigkeit Bassis, Listers und Semmelweis's und ein Rückblick auf die Entwicklung des Gedankens über contagium animatum.) *Janus* 37: 221-246
71. Neufeld F (1940) Über Zephiorol als Händedesinfizienz und über Fehlerquellen bei Untersuchungen über Händedesinfektion. *Münch med Wochenschr* 87: 1360-1362
72. Neufeld F (1944) Über einige Fragen betreffs der Händedesinfektion. *Z Hyg* 124: 287-298
73. Neufeld F, Schiermann O (1939) Über die Wirkung des Alkohols bei der Händedesinfektion. *Z Hyg* 121: 312-333
74. Neufeld F, Schiermann O, Schütz O (1942) Desinfektionsversuche an Händen, die mit virulenten Septicämie-Erregern und mit Colibacillen infiziert sind. *Z Hyg* 123: 147-176
75. Österreichische Gesellschaft für Hygiene, Mikrobiologie und Präventivmedizin (1981) Richtlinien der Österreichischen Gesellschaft für Hygiene, Mikrobiologie und Präventivmedizin (ÖGHMP) vom 4. November 1980 zur Prüfung der Desinfektionswirkung von Verfahren für die Hygienische Händedesinfektion. *Österr Krankenhauszeitung* 22: 23-31 und *Hyg u Med* 6: 4-9
76. Österreichische Gesellschaft für Hygiene, Mikrobiologie und Präventivmedizin (1981) Richtlinien der Österreichischen Gesellschaft für Hygiene, Mikrobiologie und Präventivmedizin (ÖGHMP) vom 4. November 1980 zur Prüfung der Desinfektionswirkung von Verfahren für die Chirurgische Händedesinfektion. *Hyg u Med.* 6: 10-16
77. Paulsen F (1934) Die Entdeckung der Krankheitserreger. *Ciba Z* 2: 463-491
78. Pazdiora A (1972) Händedesinfektion mit Peressigsäure. *Zbl Bakt Hyg I Abt Orig B* 155: 420-423
79. Pereira LJ, Lee GM, Wade KJ (1997) An evaluation of five protocols for surgical handwashing in relation to skin conditions and microbial counts. *J Hosp Infect* 36: 49-65
80. Price PB (1938) The bacteriology of normal skin; a new quantitative test applied to a study of the bacterial flora and the disinfectant action of mechanical cleaning. *J Infect Dis* 63: 301-318
81. Price PB (1938) New Studies in surgical bacteriology and surgical technique with special reference to disinfection of skin. *J Am Med Assoc* 111: 1993-1996
82. Price PB (1939) Ethyl alcohol as a germicide. *Arch Surg* 38: 528-542
83. Price PB (1950) Reevaluation of ethylalcohol as a germicide. *Arch Surg* 60: 492-502
84. Price PB (1950) Benzalkoniumchloride (Zephran) as a skin disinfectant. *Arch Surg* 61: 23-33
85. Price PB (1951) Fallacy of a current surgical fad – the 3-minute scrub with hexachlorophane soap. *Ann Surg* 134: 476-485
86. Reber H, Bircher J, Grumbach G (1960) Zur chirurgischen Händedesinfektion mit Hexachlorophen. *Path Microbiol* 23: 581-586
87. Reinicke EA (1894) Bakteriologische Untersuchungen über die Desinfektion der Hände. *Zbl Gynäkol* 18: 1189-1199
88. Röhrl L (2001) Das große Lexikon der sprichwörtlichen Redensarten. Lizenzsausg. f. d. Wiss. Buchges., Freiburg
89. Rose FL, Swain G (1956) Bisdiguanidines having anti-bacterial activity. *J Chem Soc* 4422-4425
90. Rotter ML (1981) Povidone-iodine and chlorhexidine gluconate containing detergents for disinfection of hands. Letter to the editor. *J Hosp Infect* 2: 273-276
91. Rotter M (1984) Händedesinfektion. In: Horn H, Privora J und Weuffen W (Hrsg) *Handbuch der Desinfektion und Sterilisation*, Band V. VEB Verlag Volk und Gesundheit, S 62-143
92. Rotter M (1999) Ignaz Philipp Semmelweis. Vater der geburtshilflichen Infektionsprävention. *Der Gynäkologe* 32: 496-500
93. Rotter ML (1999) Hand washing and hand disinfection. In: Mayhall CG (ed) *Hospital Epidemiology and Infection Control*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, S 1339-1355
94. Rotter ML, Koller W (1990) Effect of sequential use of „Hibiscrub“ and „Hibisol“ vs liquid soap and „Hibisol“. *J Hosp Infect* 16: 161-166
95. Rotter ML, Koller W (1991) A European test for the evaluation of the efficacy of procedures of the antiseptic handwash. *Hyg u. Med* 16: 4-12
96. Rotter ML, Koller W, Wewalka G (1980) Povidone-iodine and chlorhexidine gluconate-containing-detergent for disinfection of hands. *J Hosp Infect* 1: 149-158

97. Rotter M, Koller W, Wewalka G (1981) Eignung von Chlorhexidenglukonat- und PVP-Jod-haltigen Präparationen zur Händedesinfektion. *Hyg u. Med* 6: 425-430
98. Rotter M, Koller W, Kundi M, Wewalka G, Mittermayer H (1977) Testmethode für die Wertbemessung von Verfahren für die Hygienische Händedesinfektion 1. Teil: Beschreibung der Methode. *Zbl Bakt Hyg I Abt Orig B* 164: 498-506
99. Runge FF (1834) Über einige Produkte der Steinkohlendestillation. *Poggendorffs Annalen der Physik und Chemie* 31: 65-78 u. 32: 308-320 (zit. nach Engelmann [23])
100. Sattar SA, Jacobsen H, Springthorpe VS, Cusack TM, Rubino JR (1993) Chemical disinfection to interrupt transfer of rhinovirus type 14 from environmental surfaces to hands. *Appl Environ Microbiol* 59: 1579-1585
101. Schimmelbusch C (1892) Anleitung zur aseptischen Wundbehandlung. Hirschwald, Berlin
102. Seitz O (1904) Über Händeinfektion und -desinfektion. *Zbl Bakt Hyg I Abt Orig* 37: 721-727
103. Semmelweis IPh (1861) Die Ätiologie, der Begriff und die Prophylaxis des Kindbettfiebers. C A Hartlebens Verlag, Wien-Leipzig
104. Semmelweis IPh (1905) Gesammelte Werke. Hrsg. u. z.T. aus d. Ungar. übers. v. Tiberius v. Györy. Jena, Fischer
105. Simpson JY (1850) Some notes on the analogy between puerperal and surgical fever. *Monthly J Med Sc* 11: 414-429
106. Speck A (1905) Hygienische Händedesinfektion. *Z Hyg* 50: 502-578
107. Sprunt K, Redman W, Leidy G (1973) Antibacterial effectiveness of routine hand washing. *Pediatrics* 52: 264-271
108. Schiemann O, Landau H (1919) Über Händedesinfektion und Händereinigung in ihrer Bedeutung zur Verhütung von Krankheitsübertragungen. *Z Hyg* 88: 129-184
109. Schottelius M (1915) Chlor-Xylenol-Sapo Kresol („Sagrotan“) ein neues Desinfektionsmittel. *Arch Hyg* 82: 76-96
110. Schürmann W, Eggers H (1983) Antiviral activity of an alcoholic hand disinfectant, comparison of the in vitro test with in vivo experiments on hands, and on individual fingers. *Antiviral Res* 3: 25-41
111. Steinmann J, Nehrkorn R, Meyer A, Becker K (1995) Two in-vivo protocols for testing virucidal efficacy of handwashing and handdisinfection. *Zbl Hyg Umweltmed* 196: 425-436
112. Trendelenburg F (1912) Joseph Lister's Erste Veröffentlichungen über antiseptische Wundbehandlung (1867. 1868. 1869). Übers. u. eingel. v Friedrich Trendelenburg in Leipzig. Barth, Leipzig.
113. Wallhäußer KH (1978) Sterilisation, Desinfektion, Konservierung. 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
114. Westermann W (1933) Desinfektionsversuche mit Isopropylalkohol und Äthylalkohol unter Zusatz eines Seifenpräparates, „Bactol“. *Z Hyg* 115: 154-165
115. Wewalka G, Rotter M, Koller W (1974) Wirksamkeit verschiedener Mittel zur Chirurgischen Händedesinfektion und zur präoperativen Hautdesinfektion. In: Porpaczy P (Hrsg) 10 Jahre Ludwig Boltzmann Institut zur Erforschung der Infektionen und Geschwülste des Harntraktes. Egermann Wien, S 9-15
116. Wirgin G (1904) Vergleichende Untersuchungen über die keimtödenden und die entwicklungshemmenden Wirkungen von Alkoholen der Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl-, und Amylreihen. *Z Hyg* 46: 49-168
117. Zinkernagel R, König M (1967) 2,4,4'-Trichlor-2'-hydroxydiphenylaether, ein neues Antimikrobiuum. Seifen, Öle, Fette, Wachse 93: 670-684

G. KAMPF

■ Einleitung

Die Übertragung von Mikroorganismen über die Hände der Mitarbeiter auf Patienten und die daraus resultierenden infektiösen Komplikationen sind seit der bahnbrechenden Beobachtung durch Semmelweis wissenschaftlich anerkannt [113]. Auch heute werden die meisten nosokomialen Infektionen über die Hände übertragen, obwohl die Maßnahmen zur Unterbrechung der Infektionskette bekannt sind [109]. Das mag an der niedrigen Compliance in der Händehygiene liegen (Kapitel 9) oder in der Wirksamkeit der verwendeten Präparate zur Händehygiene begründet sein. Es mag aber auch an der (Re)Kontamination der Hände von unbelebten Flächen liegen. Durch einmaligen direkten Kontakt mit einer unbelebten Fläche werden 4–16 % der Handfläche berührt, nach 12 Kontakten sind es ca. 40 % der Handfläche [22]. Patienten auf Intensivstationen bzw. in anderen Risikobereichen eines Krankenhauses unterliegen einem besonders hohen Infektionsrisiko: durch die intensive device-assoziierte Pflege mit den damit verbundenen Eintrittspforten für Krankheitserreger, durch die erforderlichen zahlreichen Kontakte zu den Händen der Mitarbeiter und die Häufung Antibiotika-resistenter Bakterien [43].

Nosokomiale Infektionen lassen sich in endogene und exogene Infektionen unterscheiden. Exogene Infektionen gehen von anderen Patienten, Mitarbeitern oder der unbelebten Umgebung aus. Hier spielen die Hände der Mitarbeiter eine maßgebliche Rolle bei der Übertragung von der Quelle zum Patienten. Endogene Infektionen gehen von der patienteneigenen Flora aus. Von *S. aureus* ist beispielsweise bekannt, dass die Kolonisation im Nasen-Rachen-Raum bzw. an den Händen prädisponierender Faktor für eine postoperative Wundinfektion [146], eine Peritonitis bei Patienten mit kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD) [6] sowie eine Bakterämie ist [135]. Für Patienten einer Intensivstation wurde der Zusammenhang zwischen der nasalen Kolonisation mit *S. aureus* und einer nachfolgenden Infektion durch den gleichen Keim gezeigt. Das relative Risiko für Träger von *S. aureus* betrug hier 59,6 [26]. Von Methicillin-resistentem *S. aureus* (MRSA) wurde gezeigt, dass die Kolonisation im Nasen-Rachen-Raum ein prädisponierender Faktor für eine beatmungsassoziierte untere Atemwegsinfektion ist [25]. Dies sind bekannte Beispiele für endogene Infektionen, bei denen die Hände der Mitarbeiter keine direkte Rolle für das Infektionsgeschehen spielen.

Hände sind permanent mit Mikroorganismen besiedelt. Man unterscheidet seit 1938 die residente (permanent auf der Haut nachweisbar) von der transienten Flora (zeitweilige Flora; nicht permanent auf den Händen nachweisbar) [103]. Diese Einteilung ist noch heute gültig [112].

Zur residenten Flora zählen beispielsweise *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus luteus*, Propionibakterien und Corynebakterien [39]. Als Teil der physiologischen Hautflora sind diese Spezies auf der intakten Haut nicht pathogen, können jedoch in sterilen Körperhöhlen oder auf nicht-intakter Haut Infektionen auslösen [69]. Residente Mikroorganismen sind in der Lage, länger auf der Haut zu überleben als transiente gram-negative Keime [75]. Die Mehrzahl der Bakterien sind auf der Oberfläche der Haut sowie unter den obersten Hautzellen des Stratum corneum zu finden [88]. Die Dichte residenter Bakterien unter einem OP-Handschuh steigt mit zunehmender Dauer einer Operation jedoch nicht signifikant an [46].

Die transiente Flora kann aus allen Mikroorganismen bestehen, die sich vorübergehend auf den Händen befinden.

Schließlich gibt es noch die Infektionsflora (z. B. Abszess, Panaritium, infiziertes Ekzem), die von infektiösen Krankheitsprozessen der Haut stammt. Sie lässt sich von den Händen weder durch Waschen noch durch Desinfektion mit der erforderlichen Sicherheit entfernen [114].

Die Übertragbarkeit der Keime von den Händen hängt von verschiedenen Faktoren, wie z. B. der Keimart, dem Überleben auf den Händen, der Anzahl der Keime [60] sowie der Hautfeuchte ab [78, 97].

Insgesamt steigt die Keimdichte auf den Händen der Mitarbeiter mit zunehmender Dauer der Tätigkeit linear an, für eine Hand ohne Handschuhe durchschnittlich um 16 Keime pro Minute. Dies konnte kürzlich in einer Beobachtungsstudie in 417 Episoden an einer Universitätsklinik gezeigt werden. Höhere Keimdichten an den Händen der Mitarbeiter wurden nach direktem Patientenkontakt, nach Pflege der Atemwege, nach Kontakt mit Körperflüssigkeiten und nach Unterbrechung der Patientenpflege festgestellt. Einfaches Waschen der Hände vor der Pflege eines Patienten führte ebenso zu signifikant höheren Keimdichten auf den Händen [102].

Die Übertragungswege der meisten Mikroorganismen sind bekannt. Nachfolgend ist die mikrobielle Besiedlung der Hände und ihre epidemiologische Bedeutung anhand von Beispielen aus der Literatur dargestellt.

■ Bakterien

Gram-positive Bakterien

S. aureus (Abb. 1) ist der häufigste Gram-positive Erreger nosokomialer Infektionen. In der größten nationalen Prävalenzstudie an 14.966 Patienten in Deutschland war von allen Isolaten *S. aureus* mit 11,1 % der zweithäufigste Mikroorganismus nach Enterokokken [115]. Innerhalb chirurgischer Abteilungen war *S. aureus* der am häufigsten nachzuweisende Gram-positive Keim bei postoperativen Wundinfektionen [62, 63]. In einer Kohortenstudie aus Brasilien an 4.199 Patienten war *S. aureus* der

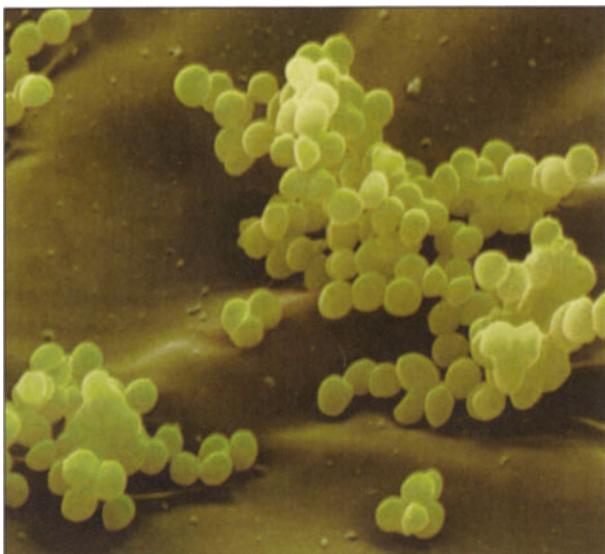


Abb. 1:
Staphylococcus aureus
6.300-fache Vergrößerung

häufigste Gram-positive Keim mit 12,2 % [142], aus Frankreich wird von einer Prävalenzstudie an 2.609 Patienten eine Rate von 14 % angegeben [118], aus Korea eine Rate von 17,2 % [65]. In einer WHO-Studie (Prävalenz) an 28.861 Patienten in 14 Ländern wird *S. aureus* als der häufigste Keim aus der Gruppe der Gram-positiven Bakterien angegeben [81].

Der Anteil der MRSA an allen *S. aureus* ist weltweit am steigen. In Europa beträgt die durchschnittliche Rate von MRSA an allen *S. aureus* 21,8 % [120]. Es gibt jedoch ein Süd-Nord-Gefälle. So ist die Rate in Portugal ca. 55 % und in Italien ca. 57 % [120], in Skandinavien hingegen < 5 % [140]. Aus Japan, Hong-Kong und Singapur werden MRSA-Raten > 60 % berichtet, in Südamerika ist die MRSA-Rate meist > 30 % [35]. Für MRSA wird angegeben, dass ca. 28 % der klinischen Infektionen postoperative Wundinfektionen sind [99]. Die Bedeutung von *S. aureus* als ursächliches Pathogen für nosokomiale Infektionen ist umstritten.

Koagulase-negative Staphylokokken (KNS) gehören zur physiologischen Hautflora (residente Flora). Somit stellen sie eine permanente Besiedlung der Haut und damit auch der Hände dar. Ein beträchtlicher Teil nosokomialer Infektionen wird durch KNS ausgelöst, vor allem Katheter-assoziierte primäre Blutstrominfektionen (Sepsis). KNS waren beispielsweise von Patienten auf internistischen Intensivstationen mit nosokomialer Sepsis ($n = 2.971$) bei 36 % der Isolate aus Blutkulturen nachweisbar [110]. Durch die Assoziation mit Gefäßkathetern ist nicht klar, ob die Infektion durch patienteneigene Keime von der Punktionsstelle oder durch die Keime der Hände des Personals nach Manipulation am Gefäßkatheter ausgelöst wurde. Da dieses eine ungelöste Frage darstellt, soll nachfolgend näher auf KNS eingegangen werden.

Enterokokken sind mit 14,8 % häufig als Auslöser nosokomialer Infektionen bekannt [115]. Hier stehen vor allem *E. faecium* sowie *E. faecalis* im Vordergrund [90]. Die Übertragung von Enterokokken ist in den letzten Jahren vermehrt in den Fokus

der Analyse von Ausbrüchen getreten [80], da auch hier die Resistenzen gegenüber Antibiotika zu teilweise vollständig unempfindlichen Isolaten führten (Vancomycin-resistente Enterokokken; VRE). In den USA ist die Rate an VRE, bezogen auf alle Enterokokken, in den letzten Jahren exponentiell angestiegen [80]. Aufgrund der dadurch massiv eingeschränkten therapeutischen Möglichkeiten ist die Kenntnis der Übertragungswege erforderlich, um adäquate Hygienemaßnahmen durchführen zu können [11].

Staphylococcus aureus

Verschiedene Ausbrüche mit Infektionen durch *S. aureus* wurden beschrieben, in denen die Hände der Mitarbeiter zur Übertragung auf Patienten beigetragen haben. Die Bedeutung der Händehygiene zur Unterbrechung der Infektionskette ist in den Empfehlungen zur Eindämmung nosokomialer Infektionen von MRSA berücksichtigt [8, 56, 79, 128].

- 1985 wurde berichtet, dass an 328 Händen von Ärzten und Krankenschwestern über einen Zeitraum von 7 Wochen 20,5 % mit *S. aureus* besiedelt waren. Ärzte waren signifikant häufiger besiedelt als Krankenschwestern (36 % versus 18 %; $p < 0,001$). Auch die Keimdichte war bei Ärzten signifikant höher (21 % versus 5 % mit mehr als 1000 koloniebildende Einheiten (KBE) pro Hand; $p < 0,001$) [28].
- In einer anderen Studie wurde berichtet, dass 28 % des Pflegepersonals *S. aureus* an den Händen aufwies [84].
- In Erlangen-Nürnberg wurden von 163 Mitarbeitern 15,1 % gefunden, die *S. aureus* nur auf den Händen tragen, 32,5 % wiesen *S. aureus* im Nasenvorhof und auf den Händen auf [48].
- Aus den USA wird berichtet, dass von 112 Mitarbeitern 16,1 % *S. aureus* auf den Händen hatten. Die Mehrzahl der nachgewiesenen Isolate waren MRSA (15 von 18; 13,4 %). Innerhalb einer 4-wöchigen Rotation der Ärzte ($n=65$) war die Rate positiver MRSA-Kulturen von den Händen von 3 (4,6 %) auf 11 (16,9 %) signifikant angestiegen. Die Ursache für die höhere Kolonisation der Hände mit MRSA nach der Rotation blieb unklar [94].
- Die Häufigkeit der Besiedlung hängt auch von der Kolonisationsresistenz der Mitarbeiter ab. Patienten mit atopischer Dermatitis wiesen im Vergleich zu Patienten mit anderen Hautkrankheiten (13 %) sowie dem Personal (13 %) signifikant häufiger *S. aureus* an den Händen auf (30 %). Bei Mitarbeitern, die sich um Patienten mit kontaminierten Hautläsionen bei atopischer Dermatitis gekümmert haben, war signifikant häufiger *S. aureus* an den Händen nachweisbar (28 %) als bei denen ohne kontaminierte Hautläsionen (3 %) [148, 149]. Auch bei einem Ausbruch von postoperativen Wundinfektionen ($n=5$) durch MRSA nach offener Herzchirurgie wurde in einer mit MRSA kolonisierten Dermatitis an der Hand eines assistierenden Operateurs die Quelle gefunden [143].
- Ein Ausbruch von Dermatitis exfoliativa auf einer Wochenstation wurde wahrscheinlich durch eine Hebamme ausgelöst, die ein Handekzem aufwies. Die Übertragung, auch zwischen den Neugeborenen, wurde u. a. durch das Waschen der Hände mit antiseptischer Seife unterbrochen [29].

Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA)

- Ein Mitarbeiter, der mit MRSA auf der Hand und im Nase-Rachen-Raum kolonisiert war, hat diesen Keim offenbar auf 8 Patienten einer orthopädischen Klinik übertragen. Alle 8 Patienten fielen klinisch mit Durchfallepisoden auf, ein Patient verstarb an den Folgen dieser Infektion. Bei allen Patienten wurde *S. aureus* eines ähnlichen nicht typisierbaren Phagentyps fast als Reinkultur festgestellt [122].
- An einer Universitätsklinik wurde im Zeitraum von 6 Monaten festgestellt, dass in der HNO-Abteilung nach Mittelohroperationen ($n = 268$) die Rate postoperativer Wundinfektionen durch MRSA bei 11,9 % lag ($n = 32$). Es wurden 30 Mitarbeiter untersucht, von denen 5 an den Händen MRSA aufwiesen. Von den korrespondierenden Isolaten der Patienten waren 65 % genotypisch identisch. Nach der Sanierung der Mitarbeiter und einer Forcierung der Händehygiene fiel die Neuerkrankungsrate signifikant auf 5,7 % [131].
- Auf einer neonatologischen Intensivstation wurden innerhalb von 10 Monaten 26 Neugeborene mit Infektionen durch MRSA aufgefunden, von diesen waren 25 Frühgeborene. Alle hatten vorher Antibiotika erhalten. 58 % waren mit MRSA kolonisiert, 42 % wiesen eine behandlungsbedürftige Infektion auf. Das Personal war zu keinem Zeitpunkt mit MRSA kolonisiert, auch Umgebungskulturen blieben negativ. Erst durch die Umstellung des Präparates zur Händehygiene konnte der Ausbruch eingegrenzt werden [107]. Dies ist ein Hinweis auf die Hände als den wahrscheinlichen Übertragungsweg.
- Auf einer dermatologischen Station kam es innerhalb von 14 Monaten bei 13 Patienten zum Nachweis von MRSA. Elf dieser Isolate waren gegenüber Mu- pirocin resistent. Im Rahmen der Abklärung der Häufung erfolgte eine Untersuchung von 36 Mitarbeitern auf Kolonisation mit MRSA (Nase-Rachen-Raum sowie Hände). Alle Kulturen waren MRSA-negativ. In der unbelebten Umgebung fanden sich 2 Reservoirs: eine Blutdruckmanschette an einer Wandhalterung sowie eine Dusche für Patienten. Genomisch waren die Isolate der Patienten und der Umgebung nicht voneinander zu unterscheiden. Obwohl die Kulturen von den Händen der Mitarbeiter durchgängig negativ waren, kann eine transiente Besiedlung der Hände nicht ausgeschlossen werden [71].
- MRSA kann auf unbelebten Flächen bis zu 6 Monaten überleben. Offenbar sind Wildstämme besser überlebensfähig im Vergleich zu Laborstämmen. Von unbelebten Flächen aus können sich Hände immer wieder kontaminieren [141]. Auf Verpackungen von Sterilgut kann MRSA mehr als 38 Wochen überleben [36].

Koagulase-negative Staphylokokken (KNS)

- Auf allen Händen von 38 Mitarbeitern mit Patientenkontakt und 40 Mitarbeitern ohne Patientenkontakt einer neonatologischen Intensivstation waren KNS nachweisbar. Die Rate der Oxacillin-resistenten KNS war bei Mitarbeitern mit Patientenkontakt signifikant höher (43,2 %) als bei Mitarbeitern ohne Patientenkontakt (5 %). Bei den gleichen Mitarbeitern war die Rate im vorderen Nasenraum vergleichbar hoch (3,6 % versus 2,9 %). Als mögliche Ursache für diese Ergebnisse wurde die Kontamination der Hände bei vermehrten Patientenkontakt angegeben [126].

- In einem Pflegeheim wurden 129 Mitarbeiter aus dem medizinischen Bereich und 40 aus dem nichtmedizinischen Bereich auf das Vorhandensein von KNS auf den Händen untersucht. Bei allen Mitarbeitern wurden auf den Händen KNS nachgewiesen. 83 der Proben vom medizinischen Personal wiesen Methicillin-resistente KNS auf (64,3 %), jedoch nur 5 der Proben der nichtmedizinischen Mitarbeiter (12,5 %). Auch in einem Pflegeheim war die Rate antibiotikaresistenter KNS auf den Händen der Mitarbeiter so hoch wie in einem Akutkrankenhaus [72].
- Ein Ausbruch durch KNS wird von einer herzchirurgischen Abteilung berichtet. Innerhalb von 6 Monaten kam es bei 7 von 64 Patienten (10,9 %) nach einer Herzklappenimplantation zu einer postoperativen Wundinfektion. Durchgängig wurde eine tiefe Wundinfektion mit gleichzeitiger Mediastinitis gefunden. Vier von 6 zur Verfügung stehenden *S. epidermidis* Isolaten waren genotypisch identisch. 26 Mitarbeiter wurden untersucht. Ein Arzt war bei 5 der 7 Fälle Assistent. Er wies zu dieser Zeit eine chronische Dermatitis an den Händen auf. Während des Wechsels der OP-Handschuhe trocknete er seine Hände über dem Operationsfeld. Hierdurch wurden die Infektionen wahrscheinlich hervorgerufen [69].

Streptokokken

- *S. pneumoniae* (Abb. 2) besiedelt in bis zu 61 % den Nasen-Rachen-Raum (bei Kindern mit 83 % häufiger als bei Erwachsenen mit 33 %) und kann bei 14 % der untersuchten Personen an den Händen nachgewiesen werden [100].

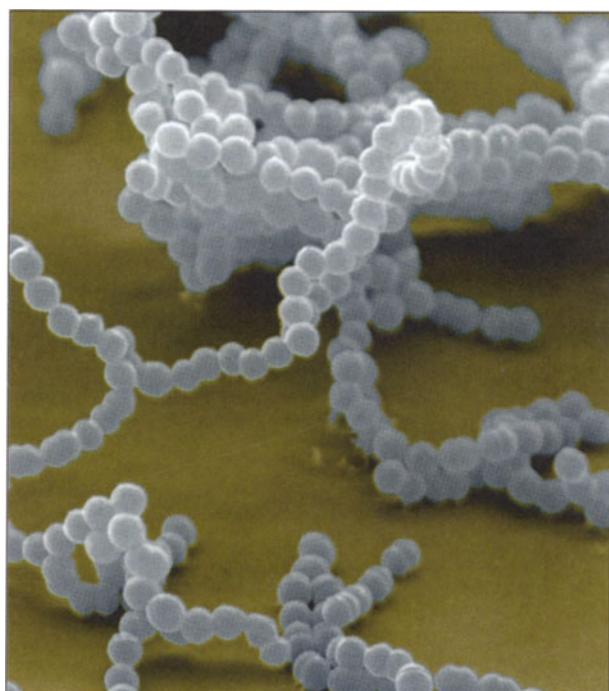


Abb. 2: Streptokokken
6.300-fache Vergrößerung

Enterokokken

- Hände der Mitarbeiter sind in bis zu 41 % mit VRE kontaminiert [54].
- Nachdem auf einer Intensivstation für Neugeborene 2 Fälle einer Sepsis durch VRE aufgetreten sind, wurde die Epidemiologie von VRE in diesem Bereich untersucht. Innerhalb von 7 Wochen konnten VRE bei 40,2 % der Neugeborenen (33 von 82 Babys) perianal nachgewiesen werden. Eine Maßnahme zur Eindämmung der VRE-Übertragung war die Verbesserung der Händehygiene. Die Kolonisationsrate sank nachfolgend auf 7 %. Hier konnte die schnelle Ausbreitung von VRE durch ein Maßnahmenpaket (u. a. einfache Händewaschung) deutlich eingedämmt werden [77].
- Vor und nach der Pflege VRE-positiver Patienten wurden Mitarbeiter ($n = 44$) auf das Vorhandensein von VRE auf den Händen untersucht. Die Mitarbeiter trugen Einweghandschuhe während der Tätigkeiten am Patienten. An 17 Handschuhen (38,6 %) waren nach dem Patientenkontakt VRE nachweisbar, die restlichen Handschuhe ($n = 27$) waren VRE-frei. Nach dem Ablegen der Handschuhe waren 5 von 17 Personen mit VRE-positiven Handschuhen auch auf den Händen mit VRE kontaminiert (29,4 %). Selbst unter den 27 Personen mit VRE-freien Handschuhen war ein Mitarbeiter zu finden, bei dem VRE auf den Händen nachgewiesen wurde. Durch die Pflege VRE-positiver Patienten können Mitarbeiter ihre eigenen Hände mit VRE kontaminiieren, auch wenn sie zum Schutz Einweghandschuhe tragen [132].
- Nach der Kontamination der Hände mit VRE können diese bis zu 60 Minuten auf den Händen überleben. Das gilt auch für das Überleben auf Handschuhen. Auf unbelebten Flächen ist VRE sogar bis nach 7 Tagen nachweisbar. Die Waschung der Hände mit Wasser und Seife für 5 Sekunden führt zu keiner wesentlichen Reduktion der VRE Keimzahl auf den Händen. Hände können somit nach einer Kontamination mit VRE noch recht lange infektiös bleiben [93].
- Unbelebte Flächen wurden mit verschiedenen Stämmen von VRE kontaminiert. Alle VRE Stämme überlebten mindestens 1 Woche, 2 Stämme überlebten mindestens 4 Monate. Somit können sich Hände über einen langen Zeitraum immer wieder von der unbelebten Umgebung mit VRE kontaminiieren [145].

Gram-negative Bakterien

Gram-negative Bakterien sind vor allem für nosokomiale Harnweg- (z. B. *Escherichia coli*) und untere Atemweginfektionen verantwortlich (z. B. *Pseudomonas aeruginosa*). Harnweginfektionen sind neben Wundinfektionen die häufigste nosokomiale Infektionsart [65, 110] und werden vor allem auf chirurgischen sowie internistischen und intensivmedizinischen Abteilungen beobachtet. Untere Atemweginfektionen stellen vor allem bei beatmeten Patienten auf Intensivstationen eine infektiöse Komplikation dar [64]. Bei diesen beiden Infektionsarten handelt es sich zu einem bestimmten Teil sicher um endogene Infektionen. Jedoch wird ein nicht unbeträchtlicher Teil auch im Krankenhaus exogen verursacht. Gegenstände im Krankenhaus sind eher selten mit Gram-negativen Bakterien kontaminiert [105].

Die Kolonisation der Hände mit Gram-negativen Bakterien ist zahlreich belegt. Im folgenden sind zunächst Studien aufgeführt, bei denen keine Differenzierung zwischen den verschiedenen Spezies Gram-negativer Bakterien erfolgte.

- Von 151 Kulturen der Hände von insgesamt 13 Mitarbeitern aus der Krankenpflege einer Intensivstation waren 86,1 % positiv für Gram-negative Bakterien [66].
- In einer anderen Studie waren 31,3 % von 255 Mitarbeitern aus der Krankenpflege sowie 58,7 % von 104 Personen aus der Kontrollgruppe ohne direkten Patientenkontakt an den Händen mit Gram-negativen Bakterien kontaminiert. Aus der ersten Gruppe führten 73,3 % regelmäßig eine hygienische Händewaschung durch, aus der Kontrollgruppe lediglich 1 % [1].
- In einem Pflegeheim erwiesen sich die Hände bei 16 von 21 Mitarbeitern (76 %) als kolonisiert mit Gram-negativen Bakterien. Hier waren auch die Hände der Patienten in 33 % der Fälle kolonisiert [151].
- Larson untersuchte die Hände von 103 Mitarbeitern über durchschnittlich 35 Tage. Sie fand bei 21 % der Mitarbeiter dauerhaft eine oder mehrere von 22 verschiedenen Gram-negativen Spezies an den Händen [70].
- Auch von künstlichen Fingernägeln wurden Gram-negative Bakterien überdurchschnittlich häufig nachgewiesen [55].

Nachfolgend sind Beispiele für verschiedene Gram-negative Spezies aufgeführt.

Acinetobacter spp.

- Auf einer pädiatrischen Intensivstation wurden im Rahmen von Umgebungsuntersuchungen 78 Proben von unbelebten Gegenständen entnommen. 10 dieser Proben (12,8 %) enthielten Gram-negative Stäbchenbakterien, 5 davon *A. calcoaceticus* (6,4 %). Von den Händen der Mitarbeitern waren bei 30 von 59 Proben Gram-negative Stäbchenbakterien nachweisbar. 14 der 30 positiven Proben enthielten *A. calcoaceticus* (23,7 %). Der Keim konnte auf Flächen bis zu 13 Tage überleben [45]. Hier scheint das Überleben auf Flächen besser zu sein als auf den Händen [91]. Somit kommt kontaminierten Flächen für die Rekontamination der Hände mit *Acinetobacter* spp. eine große Bedeutung zu.
- Während eines Ausbruchs auf einer Verbrennungsstation mit einem multiresistenten *A. baumannii* wurden 272 Handkulturen von Mitarbeitern untersucht. 30 Proben (12 %) erwiesen sich als positiv. Weiterhin wurden 109 Umgebungsuntersuchungen durchgeführt, von denen 10 (7 %) positiv waren. Wahrscheinlich waren kolonisierte bzw. infizierte Patienten die Quelle für die Übertragung [76].
- Unbelebte Flächen wurden mit verschiedenen Stämmen von *A. baumannii* kontaminiert. Es zeigte sich, dass einige Stämme mindestens 4 Monate überlebten. Somit können sich Hände über einen langen Zeitraum immer wieder von der kontaminierten unbelebten Umgebung mit *A. baumannii* kontaminiieren [144].

Citrobacter diversus

Besonders von Neugeborenen wurde über Infektionen mit diesem Keim berichtet, bei denen die Hände zur Übertragung beigetragen haben.

- Ein Ausbruch wird beschrieben, bei dem innerhalb von 2 Monaten 11 Fälle einer nosokomialen Infektion aufgetreten sind (2 Neugeborene mit Sepsis bzw. Meningitis, 9 Neugeborene mit asymptomatischer Kontamination der Nabelschnur). Eine Quelle in der unbelebten Umgebung wurde nicht gefunden. Eine Mitarbeiterin aus dem Pflegebereich wies *C. diversus* auf den Händen auf. Die Ursache für die Besiedlung wurde in einer Dermatitis gesehen, die wahrscheinlich durch häufiges Waschen der Hände verursacht wurde und sich mit *C. diversus* kolonisierte. Als Übertragungsweg wurden die Hände dieser Mitarbeiterin angenommen. Auch durch antiseptische Waschlungen der Hände war der Mikroorganismus nicht zu eliminieren, so dass die Mitarbeiterin ihre Tätigkeit in diesem Bereich einstellte [95].
- Ein anderer Ausbruch mit 2 Fällen von Sepsis und Meninitis durch *C. diversus* wurde auf einer geburtshilflichen Wochenstation beschrieben. Nachfolgend erwiesen sich 11 von 40 anderen Neugeborenen (27,5 %) als rektal bzw. umbilikal mit dem Keim kontaminiert. Kulturen der Hände von 2 Mitarbeitern sowie der Rektalabstrich von einem Mitarbeiter erwiesen sich als *C. diversus* positiv (Epidemiestamm). Eine Übertragung auf andere Kinder erfolgte trotz der Anwendung einer antiseptischen Waschlotion auf Basis von Chlorhexidin, wahrscheinlich über die Hände der Mitarbeiter [150].

Enterobacter spp.

Auch *Enterobacter* spp. wurden in Ausbrüchen über die Hände der Mitarbeiter übertragen. Wie bei *Citrobacter* spp. stehen hier die Neugeborenen im Vordergrund.

- Auf einer neonatologischen Intensivstation traten innerhalb von 14 Monaten 8 Fälle von nosokomialen Infektionen auf, die durch *E. cloacae* ausgelöst wurden. Die Fälle wurden vor allem dem niedrigen Mitarbeiterschlüssel sowie der Überbelegung zugeschrieben. Durch diesen Engpass war vor Manipulationen an intravenösen Zugängen eine Compliance in der Händehygiene von nur 25 % feststellbar. Dies hat sicherlich erheblich zur Verbreitung über die Hände der Mitarbeiter beigetragen [52].
- Auf einer weiteren neonatologischen Intensivstation erkrankten innerhalb von 10 Monaten 13 Patienten an einer Bakteriämie, hervorgerufen durch *E. aerogenes*. Die Mortalität lag bei 46,2 %. Als Ursache wurde ein kontaminiertes Gummischlauch ausgemacht, der als Zubehör zur Fußpumpe an einer Absaugmaschine angebracht war. Neben anderen Maßnahmen wie Isolierung und Raumdesinfektion trug auch die Händehygiene zur Eindämmung des Ausbruchs bei [74].
- Ein weiterer Ausbruch auf einer neonatologischen Intensivstation durch *E. cloacae* wird aus Taiwan berichtet. Innerhalb von 7 Monaten erkrankten 23 Patienten an einer Bakteriämie, 30,4 % verstarben an der nosokomialen Infektion. Ein Risikofaktor war die Exposition gegenüber Personal mit kontaminierten Händen. Es bleibt leider offen, wie viele der Mitarbeiter mit *E. cloacae* kontaminierte Hände hatten. Jedoch wurde davon gesprochen, dass die unbelebte Umgebung auf dieser Station schwer mit *E. cloacae* kontaminiert war und dass bei verschie-

denen Gelegenheiten Krankenschwestern mit positiven Kulturen der Hände gefunden wurden. Als Übertragungsweg wurden deshalb die Hände der Mitarbeiter angenommen, die sich von der unbelebten Umgebung immer wieder die Hände kontaminierten [153].

Escherichia coli

Innerhalb von 9 Monaten erkrankten auf einer neonatologischen Station 59 Patienten an Durchfall durch *E. coli* 0142 (Abb. 3), ein epidemiologischer Zusammenhang wurde vermutet. 21 Fälle dauerten länger als 14 Tage an, 4 Patienten verstarben. Nach

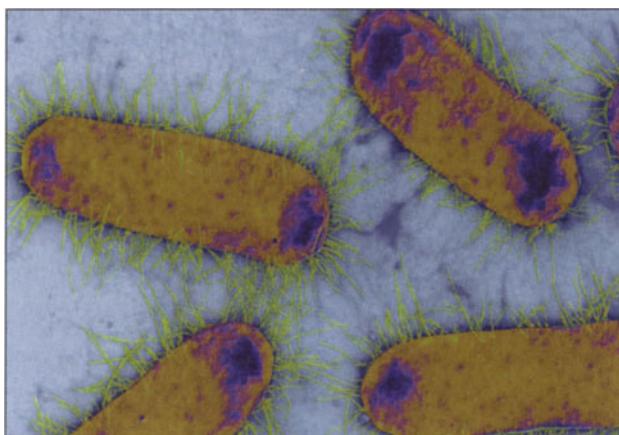


Abb. 3: *Escherichia coli*
25.000-fache Vergrößerung

einer antiseptischen Händewaschung mit Hexachlorophen waren noch 3 von 20 Proben der Hände der Mitarbeiter mit dem Keim kontaminiert. Nach einer 3-fachen Waschung der Hände mit dem gleichen Präparat waren noch immer 2 Proben positiv. Erst nach der Einführung von Einweghandschuhen waren alle Proben der Hände der Mitarbeiter negativ ($n = 42$) für den ursächlichen Keim. Mit großer Wahrscheinlichkeit wurde *E. coli* 0142 über die Hände der Mitarbeiter auf die Neugeborenen übertragen [21].

Haemophilus influenzae

In einer pädiatrischen Abteilung wurden 31 gesunde Kinder bzw. solche mit einer leichten Infektion der oberen Atemwege untersucht, die nachweislich *H. influenzae* im Rachenraum aufwiesen. 27 der Kinder standen für eine Kultur von den Händen zur Verfügung. Bei 2 von 27 (7 %) war *H. influenzae* auch von den Händen nachweisbar. Beide Kinder wiesen den Keim gleichzeitig auch in Speichelproben auf [89].

Klebsiella spp.

Auch *Klebsiella* spp. wurden in Ausbrüchen über die Hände der Mitarbeiter übertragen.

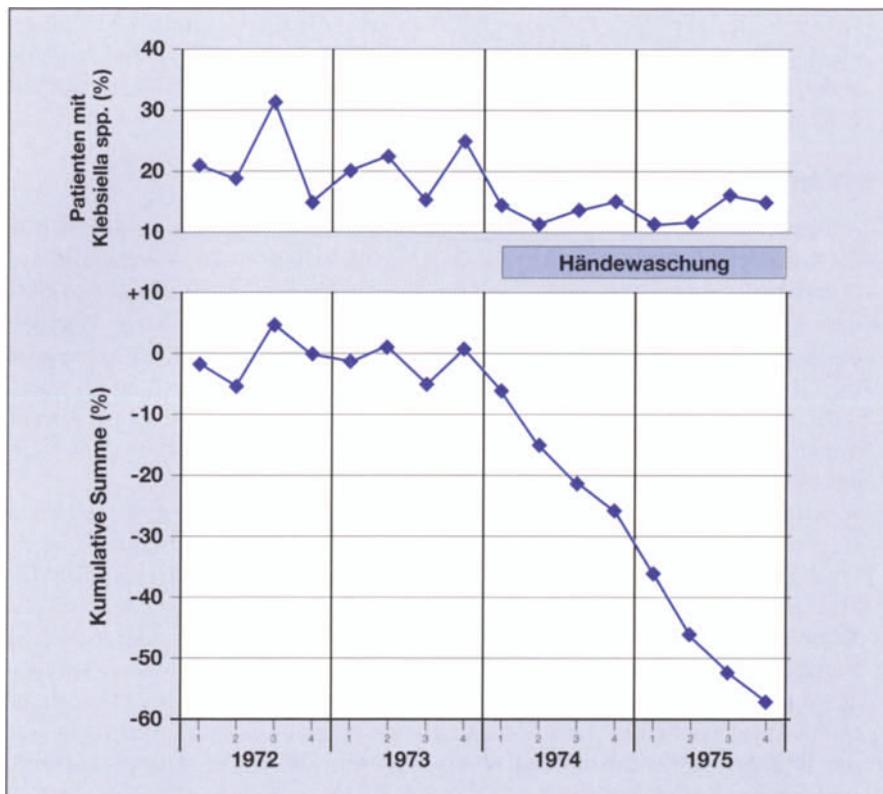


Abb. 4: Rate kolonisierter bzw. infizierter Patienten pro Quartal, hervorgerufen durch Klebsiella spp. sowie Veränderung der kumulativen Summe der Rate [24].

- Auf einer neontologischen Station wurden innerhalb von 5 Monaten 13 infizierte und 6 kolonisierte Patienten durch *K. pneumoniae* entdeckt (entspricht 18 % der Patienten). Die Mortalität lag bei 15,4 % (2 Fälle von Sepsis). Der Keim wurde wahrscheinlich über die Hände der Mitarbeiter übertragen. Isolate des für den Ausbruch verantwortlichen Bakteriums konnten auf trockenen Händen bis 2 Stunden überleben [124].
- Auf einer Intensivstation wurden 28 Mitarbeiter auf das Vorhandensein von Klebsiella spp. auf den Händen untersucht. 17 % der Hände erwiesen sich als positiv. Es wurden bis zu 10.000 Bakterien pro Hand gefunden. Nach künstlicher Kontamination der Hände mit den Klebsiellen konnten diese bis zu 2 Stunden überleben. Nach Einführung einer antiseptischen Händewaschung konnte die Neurate kolonisierter bzw. infizierter Patienten drastisch gesenkt werden (Abb. 4) [24].

Proteus rettgeri

- Über einen Zeitraum von 12 Monaten verursachte *P. rettgeri* bei 11 Patienten einer Rehabilitationseinheit eine Harnwegsinfektion. Eine gemeinsame Quelle der Infektion konnte nicht gefunden werden. Das Hauptreservoir des Keims

schienen die infizierten Patienten selbst zu sein. Als Übertragungsweg wurden die Hände des Personals angenommen und daraufhin die Händehygiene verbessert. Es kam zu einer signifikanten Reduktion von Neuinfektionen durch *P. rettgeri* [73].

Pseudomonas aeruginosa

- Auf einer Station, auf der Kinder mit zystischer Fibrose behandelt werden, wurde die Rolle der Syphons sowie der Hände der Mitarbeiter für die Übertragung von *P. aeruginosa* untersucht. 87,5 % der Waschbecken waren mit *P. aeruginosa* kontaminiert. Vier von 16 Mitarbeitern wiesen *P. aeruginosa* nach dem Waschen (30 Sekunden) an den Händen auf (25 %). Der Keim war noch 180 Minuten über die Hände übertragbar, wenn er sich in Sputum befand, und noch 30 Minuten, wenn er in physiologischer Kochsalzlösung aufbewahrt wurde [37]. Eine Kontamination der Hände mit *P. aeruginosa* durch das Waschen der Hände ist auch an anderer Stelle beschrieben worden [40].
- Innerhalb von 30 Monaten wurden 55 von 929 Patienten auf einer chirurgischen Intensivstation mit *P. aeruginosa* kolonisiert oder infiziert. Eine gemeinsame Quelle im unbelebten Umfeld konnte nicht gefunden werden. Zwei von 110 Mitarbeitern hatten positive Kulturen der Hände (1,8 %). Es blieb unklar, ob die Kolonisation Folge oder Ursache des Ausbruchs war. Eine der beiden positiven Proben wurde unmittelbar nach der Waschung mit einer antiseptischen Seife abgenommen, die andere positive Probe stammte vom Ring einer radiologisch-technischen Assistentin. Eine Maßnahme zur Eindämmung des Ausbruchs war die Einführung der alkoholischen Händedesinfektion. Der Ausbruch wurde nachfolgend kontrolliert [17].
- Auf einer Verbrennungsstation (4 von 21 Patienten) sowie auf einer Intensivstation (4 von 20 Patienten) kam es zu Infektionen durch *P. aeruginosa*. Als Maßnahmen wurden auf der Verbrennungsstation eine antiseptische Händewaschung sowie das Tragen von Einweghandschuhen eingeführt. Nach 5 Monaten wurden auf der Verbrennungsstation keine neuen Fälle beobachtet. Auf der Intensivstation hingegen konnte keine Reduktion der Infektionsrate festgestellt werden. Hier wurde die antiseptische Händewaschung im Gegensatz zur Verbrennungsstation nicht forciert [67].
- Auf einer chirurgischen Intensivstation traten innerhalb von einem Monat 9 Fälle von Infektionen durch *P. aeruginosa* auf. Im Rahmen der Abklärung der Infektionsquelle und des mutmaßlichen Übertragungsweges wurden die Hände von 80 Mitarbeitern untersucht. *P. aeruginosa* wurde auf der Hand von einem Mitarbeiter nachgewiesen (1,3 %). Es handelte sich um den gleichen Klon wie bei den Patienten. Ob die Kolonisation der Hand Ursache oder Folge des Ausbruchs war, blieb offen. Als Folge der Häufung von Infektionen durch *P. aeruginosa* wurde die Händehygiene forciert [147].
- Innerhalb von einem Monat wurden auf einer Intensivstation für Neugeborene 6 Infektionen bzw. Kolonisationen durch *P. aeruginosa* beobachtet. In der Folge wurden 27 weitere Kinder der gleichen Abteilung untersucht und 3 als kolonisiert befundet. Alle Kulturen aus der unbelebten Umgebung erwiesen sich als negativ.

Von 165 untersuchten Mitarbeiter wiesen 10 *P. aeruginosa* auf den Händen auf (6,1 %). Als Risikofaktoren für die Kolonisation der Hände mit *P. aeruginosa* wurden höheres Alter der Mitarbeiter sowie die Verwendung künstlicher Fingernägel ausgemacht [41].

Pseudomonas cepacia

- Die nosokomiale Übertragung von *P. cepacia* wurde auf einer Station mit Patienten mit zystischer Fibrose untersucht. Der Keim wurde insgesamt bei 2 von 68 Mitarbeitern an den Händen nachgewiesen (2,9 %). Die Übertragung erfolgte in beiden Fällen in zwei Schritten. Zuerst wurde der Patient durch die Physiotherapie zum Husten gebracht, anschließend schüttelte der Untersucher die Hand des Patienten. Hier konnte der Übertragungsweg gut nachverfolgt werden [98].

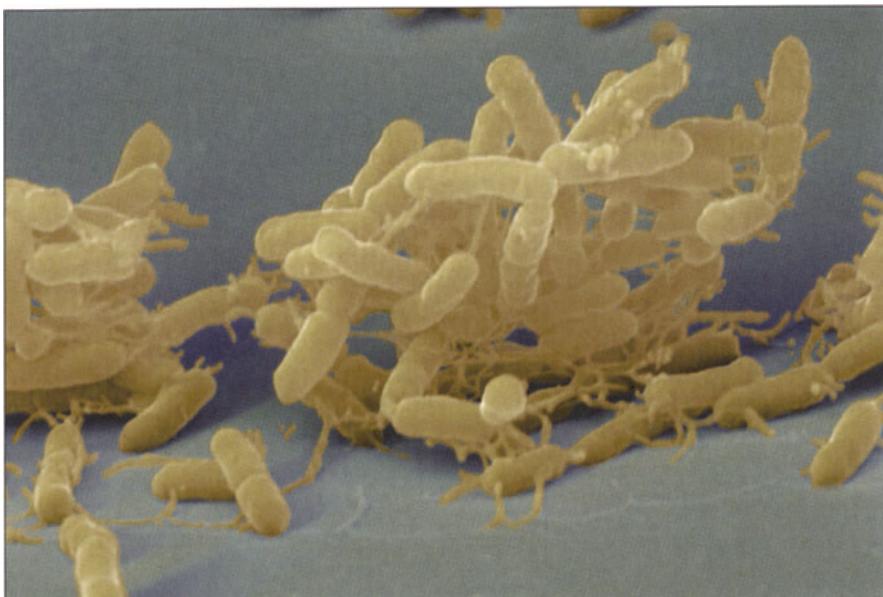


Abb. 5: *Salmonella enteritidis*, 11.000-fache Vergrößerung

Salmonella spp.

1996 kam es zu einem Ausbruch von Enteritis infectiosa, ausgelöst durch *Salmonella* spp. Innerhalb von einem Monat wurden 65 Kinder (Median Alter: 7 Jahre) als Patienten identifiziert (39 bestätigte Fälle, 26 Verdachtsfälle). In einer Fallkontrollstudie wurde ermittelt, dass der Zaun eines Reptils in einem Zoo ein Risikofaktor war. Sowohl Reptil als auch Zaun waren positiv für *S. enteritidis* Typ 8 (Abb. 5). Durch den Kontakt der Hände mit dem Zaun wurde der Ausbruch verursacht. Das Waschen der Hände nach dem Besuch des Zoos sowie das Waschen der Hände vor der nächsten Mahlzeit erwies sich als protektiv gegenüber der Erkrankung [44]. Auch wenn hier keine Übertragung im Krankenhaus beschrieben wurde, wird der Stellenwert der Hände als Überträger von der unbelebten Umgebung deutlich.

Serratia spp.

Auch *Serratia spp.* wurden in Ausbrüchen über die Hände des Personals übertragen. Die Händehygiene bei *Serratia spp.* gilt als die wichtigste Maßnahme zur Unterbrechung der Infektkette [138].

- Innerhalb von 3 Wochen wurden auf einer neonatologischen Station 15 Proben aus Blut bzw. Liquor sowie 18 Proben aus dem Rachen bzw. Stuhl als positiv mit *S. marcescens* ermittelt. Insgesamt waren 16 Neugeborene betroffen. Die Hände der 10 Mitarbeiter waren nicht mit *S. marcescens* kontaminiert. Zwei zum Händewaschen verwendete Bürsten waren mit *S. marcescens* kontaminiert. Dadurch wurden die Hände der Mitarbeiter aller Voraussicht nach besiedelt. Nach dem Entfernen der Bürsten wurde der Ausbruch beherrscht [7].
- Bei einem Ausbruch durch *S. marcescens* kam es auf einer neonatologischen Intensivstation innerhalb von 15 Monaten zu 56 Fällen von Kolonisation (n=42) oder Infektion (n=14). Die Hälfte der Infektionen war schwerwiegend (Sepsis, Meningitis bzw. Pneumonie) mit einer assoziierten Mortalität von 57 %. Umfassende Umgebungsuntersuchungen zeigten zwei kontaminierte Gebinde antimikrobieller Flüssigseife auf Basis von Tricosan, eine kolonisierte Hand eines Mitarbeiters sowie einen kontaminierten Inkubator. Die Verbreitung von *S. marcescens* erfolgte wahrscheinlich über die Hände der Mitarbeiter [139].
- Durch eine mit *S. marcescens* kontaminierte nicht-antimikrobielle Flüssigseife wurden innerhalb von 24 Monaten 83 nosokomiale Infektionen ausgelöst. Am häufigsten wurden Pneumonien beobachtet (41 %), gefolgt von Sepsis (28 %), Harnwegsinfektionen (19 %) und postoperativen Wundinfektionen (12 %). Von 65 Mitarbeitern wurden die Hände untersucht, 15 erwiesen sich als *S. marcescens* positiv (24 %). Alkoholische Hände-Desinfektionsmittel wurde gegenüber solchen Flüssigseifen bevorzugt empfohlen und ihr Gebrauch forciert [117].
- Ein Ausbruch wurde beschrieben, der innerhalb von 5 Wochen bei 7 von 60 Patienten zu nosokomialen Infektionen geführt hat (11,7 %). Dabei handelte es sich um 5 Fälle postoperativer Wundinfektionen. 2 Patienten erlitten eine Sepsis, von denen einer starb. Als wahrscheinliche Infektionsquelle wurde eine OP-Schwester mit künstlichen Fingernägeln identifiziert. Zuhause verwendete sie am Wochenende eine Nagelcreme, in der bis zu 2×10^5 KBE/g *S. marcescens* gefunden wurden. Wahrscheinlich blieb die Creme über Nacht auf den Händen sowie unter den Fingernägeln und infizierte so die Patienten mit *S. marcescens*. Ein Zusammenhang zwischen der Operation am Anfang der Woche und der Infektion konnte so hergestellt werden [96].

Shigella dysenteriae

Bei einem Ausbruch von Durchfall durch *S. dysenteriae* erkrankten 10 von 28 Patienten einer Station (35,7 %), von denen 4 verstarben (14,3 %). Die Quelle der Infektionen blieb unbekannt, wurde jedoch im ambulanten Bereich vermutet. Eine der zur Kontrolle des Ausbruchs führenden 5 Maßnahmen war die Einführung der hygienischen Händedesinfektion für die Patienten vor dem Einnehmen der Mahlzeiten sowie nach dem Gang zur Toilette [101].

Yersinia enterocolitica

Bei einem Ausbruch von Infektionen durch *Y. enterocolitica* erkrankten innerhalb von 2 Monaten 36 Kinder, von denen 16 appendektomiert wurden. 48 % der hospitalisierten Patienten wiesen einen vierfachen Anstieg des OH-Agglutinin-Titers auf. In der Cafeteria der Schule wurde die Milch für den Schokoladentrunk mit der Hand gerührt. Mikrobiologische Untersuchungen wiesen darauf hin, dass hier die Quelle für die Infektionen lag. Somit können auch bei der Zubereitung von Lebensmitteln (z. B. in der Krankenhausküche) von den Händen Gram-negative Bakterien übertragen werden [20].

Die Rolle der adäquaten Händehygiene ist besonders bei der Übertragung Gram-negativer Bakterien wichtig. Durch die Waschung der Hände mit Wasser und Seife wurde die Übertragung Gram-negativer Bakterien in 11 von 12 Fällen nicht unterbrochen. Durch die Anwendung einer alkoholischen Lösung hingegen gelang die Unterbrechung der Übertragung in 10 von 12 Fällen ($p < 0,001$) [38].

Mykobakterien

In der Literatur gibt es nicht viele Hinweise auf die Übertragbarkeit von Mykobakterien über die Hände. Beispielhaft sei hier eine Studie beschrieben, in der die Überlebensfähigkeit von *Mycobacterium leprae* unter verschiedenen Bedingungen untersucht wurde. Es konnte gezeigt werden, dass *M. leprae* nach Kontamination einer unbelebten Fläche bei niedriger Luftfeuchte (bis zu 44 %) noch nach 14 Tagen, bei hoher Luftfeuchte (bis 80 %) sogar noch nach 28 Tagen infektiös ist [32]. Dies ist ein Hinweis darauf, dass Mykobakterien auf unbelebten Flächen in Abhängigkeit von der Luftfeuchte bis zu 4 Wochen überlebensfähig sind und somit auch von unbelebten Flächen über Hände übertragen werden können.

Bakterielle Sporenbildner

Clostridium difficile

C. difficile ist als Erreger von Diarrhoe und Colitis bekannt.

- Die Übertragung im Krankenhaus sowie die Rolle der Hände der Mitarbeiter wurde in einer prospektiven Studie untersucht. Auf einer internistischen Station wurden innerhalb von 11 Monaten 428 Patienten mit positiver Stuhluntersuchung identifiziert, von denen 29 (7 %) bereits bei der Aufnahme in die Klinik *C. difficile* positiv waren. Von den bei Aufnahme kultur-negativen 399 Patienten wurden während des Stationsaufenthaltes 83 (21 %) positiv. 52 von diesen (63 %) blieben asymptomatisch, 31 (37 %) hatten Diarrhoe, keiner wies eine Colitis auf. 20 von 35 Mitarbeitern (59 %) wiesen nach direktem Kontakt mit kultur-positiven Patienten *C. difficile* auf (Tab. 1). Am häufigsten wurde *C. difficile* unter Fingernägeln (43 %), an Fingerspitzen bzw. der Handfläche (37 %) sowie unter Ringen (20 %) nachgewiesen [86]. In der Umgebung wurden von 216 Proben insgesamt

Berufsgruppe	Gesamt (n)	Kultur-positiv nach Kontakt (%)	
Ärzte / Medizinstudenten	8	6	75%
Dialysetechniker	3	2	67%
Krankenschwestern	9	5	56%
Reinigungspersonal	2	1	50%
Physikalische Therapeuten	6	3	50%
Sonstige	6	2	33%

Tab. 1: Nachweis von *C. difficile* nach direktem Kontakt mit kultur-positiven Patienten [86].

62 (29 %) als *C. difficile* positiv bewertet, so dass der Umgebungskontamination eine große Bedeutung beigemessen wurde.

- In einer weiteren Studie wurden 98 Indexfälle von *C. difficile* Diarrhoe im Hinblick auf ihre Umgebung untersucht. Von 99 Kontaktpatienten wiesen 31 (31 %) *C. difficile* im Stuhl auf. 19 von ihnen waren asymptomatisch (61 %), 12 fielen mit Diarrhoe auf (39 %). Von 73 Mitarbeitern war bei 10 (14 %) *C. difficile* von den Händen nachweisbar [116]. Diese 10 Mitarbeiter wurden in Abhängigkeit von der Umgebungskontamination betrachtet. Je dichter die Umgebung mit *C. difficile* kontaminiert war, desto häufiger war *C. difficile* auch von den Händen der Mitarbeiter kultivierbar (Tab. 2). Die Kontamination der Hände war außerdem assoziiert mit Tätigkeiten am Patienten, wie z. B. Heben eines Patienten zum Röntgen, kardio-pulmonale Untersuchung, Berührung des Bettes sowie Wechsel der Patientenwäsche [116].

Positive Umgebungsuntersuchung (%)	Index Fälle mit Umgebungsuntersuchung und Händeuntersuchung (n)	Anzahl positive Mitarbeiter / Anzahl untersuchte Mitarbeiter
0	12	0 / 25
1–25	5	0 / 11
26–50	5	1 / 12 (8 %)
> 50	6	9 / 25 (36 %)

Tab. 2: Korrelation zwischen der Umgebungskontamination mit *C. difficile* und dem Nachweis von *C. difficile* an den Händen der Mitarbeiter [116].

- Auch in einem Ausbruch von nekrotisierender Enterocolitis auf einer neonatologischen Station wurden an einem Tag bei 4 von 7 Mitarbeitern Clostridien an den Händen nachgewiesen [47].
- *C. difficile* überlebt und persistiert in der unbelebten Umgebung eines Krankenhauses und kann so zur Rekontamination der Hände beitragen. Überlebensstudien zeigen, dass die Anzahl vegetativer Zellen von *C. difficile* in einem ungenutzten Krankenzimmer innerhalb von 24 Stunden um 90 % abfällt, Sporen wurden allerdings noch nach 5 Monaten nachgewiesen [87].

Sonstige bakterielle Sporenbildner

Auch von anderen bakteriellen Sporenbildnern ist bekannt, dass sie über die Hände der Mitarbeiter übertragen werden können. So wurde aus einer geburtshilflichen Abteilung berichtet, dass *Bacillus cereus* nicht nur an 49 % der Bauchnabel von Neugeborenen isoliert wurde, sondern auch an 15 % der Hände der Mitarbeiter. Obwohl es hier nicht zu klinisch relevanten Infektionen bei den Neugeborenen kam, ist die Hand zumindest als Überträger nachgewiesen worden [19].

FAZIT

Hände von Mitarbeitern im Gesundheitswesen tragen häufig Gram-positive bzw. Gram-negative Bakterien als transiente Flora auf den Händen. In zahlreichen Ausbrüchen sind die Hände direkt oder indirekt als Überträger von Bakterien auf die Patienten beschrieben.

Die Kolonisation der Hände mit Mykobakterien bzw. die Übertragung von Mykobakterien über die Hände stellt eine Ausnahme dar.

Bei *C. difficile* Erkrankungen sind bis zu 60 % der Hände der Mitarbeiter mit diesem Erreger kontaminiert. Die Übertragung von *C. difficile* auf bis zu 20 % der Patienten über die Hände ist belegt. Bislang geht man davon aus, dass vor allem die vegetative Zellform Infektionen hervorruft.

■ Pilze

Pilze spielen als Erreger nosokomialer Infektionen im Vergleich zu Bakterien eine untergeordnete Rolle. So war in einer Prävalenzstudie in Deutschland mehr als 90 % aller Krankenhausinfektionen mit Bakterien, jedoch nur 6 % mit Pilzen beschrieben worden [115]. Die größte Bedeutung hatte mit 5,5 % *Candida albicans* [115]. Auf Intensivstationen werden zunehmend Harnweginfektionen durch *C. albicans* (Abb. 6) ausgelöst. In den USA wurde bei 21 % der nosokomialen Harnweginfektionen (n = 4956) *C. albicans* isoliert [110]. Von künstlichen Fingernägeln werden Pilze neben Gram-negativen Bakterien überdurchschnittlich häufig nachgewiesen [55].

Auch bei Pilzen wurde die Übertragung durch die Hände der Mitarbeiter direkt oder indirekt belegt [23, 137].

Hefepilze

- Auf einer Intensivstation wurden 146 Mitarbeiter auf Kolonisation der Hände mit Hefepilzen untersucht. 67 Hände (46 %) waren mit Hefepilzen kontaminiert, davon 43 (29 %) mit *Candida* spp.; *Rhodotorula* spp. und *Candida parapsilosis* wurden am häufigsten nachgewiesen. Die höchste Rate wurde bei Atemweg-

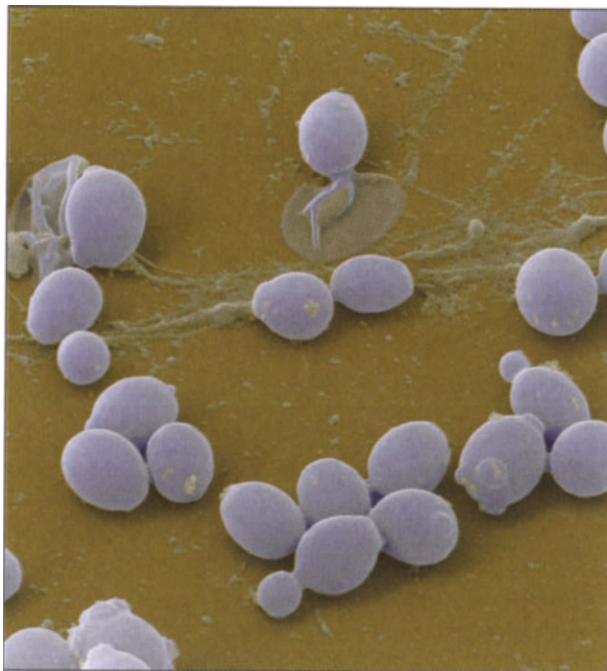


Abb. 6: *Candida albicans*
4.800-fache Vergrößerung

Therapeuten nachgewiesen (69 %). Eine gemeinsame Quelle wurde für unwahrscheinlich gehalten, da die Genomanalyse auf unterschiedliche Genotypen hinzwies [57]. Eine Übertragung von Hefepilzen auf andere Patienten über die Hände des Personals ist hier gut vorstellbar.

- In einer Studie an 36 Krankenschwestern und 21 anderen Krankenhausmitarbeitern wurden bei 27 Krankenschwestern (75 %) sowie 17 anderen Krankenhausmitarbeitern (81 %) Hefepilze an den Händen nachgewiesen. *Candida* spp. wurden bei 21 der Krankenschwestern (58 %) sowie 8 der anderen Krankenhausmitarbeiter (38 %) gefunden [130]. Eine Kolonisation der Hände der Mitarbeiter im Krankenhaus scheint häufiger nachweisbar zu sein, als dies bisher vermutet worden ist.
- Verschiedene Arten von *Candida* können auf unbelebten Flächen bis zu 24 Stunden überleben. Die Hälfte der lebenden Zellen stirbt innerhalb von 7,5 Minuten (*C. glabrata*) oder nach bis zu 12,8 Minuten ab (*C. parapsilosis*). Eine Übertragung von einer Hand auf die andere war in 69 % der Versuche erfolgreich, die Übertragung von der ersten auf eine dritte Hand gelang noch in 38 %. Eine Übertragung auf oder von unbelebten Flächen gelang fast immer [106].
- Innerhalb von 4 Monaten erkrankten 4 Patienten nach einem Herzklappenersatz an einer Endokarditis, ausgelöst durch *C. parapsilosis*. Drei dieser Patienten verstarben im Verlauf an Komplikationen der Endokarditis. 20 von 77 Kulturen der Hände der Mitarbeiter waren positiv für *C. parapsilosis* (26 %). Die Kulturen des Operateurs und des Assistenten waren 8 Monate nach der letzten Operation negativ auf Hefepilze. Das Genom der Patientenisolale war nicht identisch mit

dem Genom der Isolate der Hände der Mitarbeiter. Dennoch wurde davon ausgängen, dass durch die häufigen Perforationen der OP-Handschuhe (bis zu 4 Handschuhwechsel pro Operation) die Übertragung auf die Patienten statt gefunden hat [34].

- In einer prospektiven Studie über 10 Monate an 98 Patienten auf zwei internistischen Intensivstationen ($n = 44$) und einer Knochenmark-Transplantationseinheit ($n = 54$) wurden im Verlauf 16 Patienten (17 %) mit einer Kolonisation durch *C. glabrata* entdeckt. Keine der 50 Kulturen der Hände der Mitarbeiter wies *C. glabrata* auf. Jedoch wurden aus der unbelebten Umgebung Isolate mit z. T. gleichem Genotyp nachgewiesen. Dabei handelte es sich vor allem um Gegenstände, die häufig von Mitarbeitern berührt werden oder in direktem Kontakt zu den Patienten stehen, wie z. B. das Bedienungselement des EKG- und des Beatmungs-Monitors. Trotz der negativen Kulturen der Hände wurde ihre transiente Besiedlung als Übertragungsweg angenommen [136].
- Bei einem Ausbruch in einer herzchirurgischen Abteilung wurden 8 Fälle postoperativer Wundinfektionen durch *C. tropicalis* beobachtet (5 Fälle als Weichteilinfektion, 3 Fälle mit Beteiligung des Sternum). Eine OP-assistierende Krankenschwester war die einzige von 28 Personen, die bei allen 8 Operationen dabei war. Sie wies als einzige Mitarbeiterin aus diesem Bereich *C. tropicalis* an den Händen auf. Nachdem sie nicht mehr direkt am OP-Tisch, sondern nur im OP-Umfeld tätig war, sind keine weiteren Wundinfektionen durch *C. tropicalis* in dieser Abteilung gefunden worden. Diese Mitarbeiterin vertrug die antiseptische Waschlotion zur präoperativen Behandlung der Hände nicht und wusch sich ihre Hände mit hypoallergener Seife ohne antimikrobielle Zusätze, was sicherlich zur Übertragung auf die Patienten beigetragen hat [59].

Myzelbildende Pilze

- Hier wurden keine Studien zur Häufigkeit der Besiedlung der Hände von Krankenhauspersonal gefunden.
- Ein Ausbruch von primärer kutaner Aspergillose mit 4 Fällen wurde auf einer onkologischen Kinderstation beobachtet. Die Diagnose wurde histologisch bzw. mikrobiologisch gesichert. Als Ursache wurde mit Aspergillen kontaminiertes Verbandmaterial festgestellt [85]. Es ist nicht bekannt, ob die Aspergillose durch das Verbandmaterial selbst oder durch die möglicherweise mit Aspergillen kontaminierten Hände der Mitarbeiter übertragen wurde.

FAZIT

Hefepilze werden häufig von den Händen der Mitarbeiter im Krankenhaus isoliert. Auch ihre Übertragung über die Hände ist in verschiedenen Studien belegt. Myzelbildende Pilze stellen offenbar keine häufige Kontamination der Hände dar und werden nur in Ausnahmefällen über die Hände übertragen.

■ Viren

Im Gegensatz zu Bakterien weisen Viren eine sehr unterschiedliche Chemosensitanz auf [112]. Viren sind für ca. 5 % der nosokomialen Infektionen verantwortlich, auf pädiatrischen Stationen ist der Anteil ca. 23 % [2]. Ihre Übertragung (Tab. 3) kann in folgende Kategorien eingeteilt werden [3]:

Blut	Atemwege	Fäkal-oral	Herpes-Viren	Exotische Viren
HBV	Influenzaviren A und B	Enteroviren	Herpes-simplex Viren	Ebolavirus
HCV	Coronaviren	HAV	Varicella-zoster Virus	Marburg-Virus
HIV	Masernvirus	HEV	Cytomegalievirus	Lassa-Fieber-Virus
	Mumpsvirus	Rotaviren	Epstein-Barr Virus	Rabiesvirus
	Parainfluenzaviren	SRS-Viren		
	Rötelnvirus			
	RSV			
	Adenoviren			
	Parvovirus B19			
	Rhinoviren			

Tab. 3: Beispiele von Viren mit humanmedizinischer Bedeutung, gruppiert nach den Hauptübertragungswegen [3]. Behüllte Viren sind blau dargestellt.

Übertragung durch Blut

Im Gesundheitswesen kommen Mitarbeiter immer wieder in Kontakt mit Blut von Patienten, nicht nur im hämatologischen Labor, in der Dialyse oder im OP, sondern auch auf Intensivstationen oder in der regulären Krankenpflege. Blutkontakt besteht bei 3 % der Tätigkeiten (Personal der invasiven Radiologie) bzw. bis zu 50 % (Chirurgen) oder sogar 71 % (Hebammen) der Tätigkeiten [16]. Während Operationen sind Perforationen der OP-Handschuhe in bis zu 17 % nachweisbar, bei 13 % der Operateure ist unter dem Handschuh Blut nachweisbar [92]. Die große Mehrzahl der Perforationen der OP-Handschuhe (83 %) werden vom Operateur nicht bemerkt [133]. Von Ärzten und Zahnärzten ist bekannt, dass sie mit zunehmender Dauer der Berufstätigkeit HBV-Antikörper entwickeln, was auf das berufliche Expositionsrisko hinweist [127]. Auch wenn die Hände als Überträger nicht ausgewiesen sind, ist die Kontamination der Hände mit Blut der wahrscheinliche Übertragungsweg. Aufgrund dieses Risikos waren Mitarbeiter im Gesundheitswesen die ersten, denen eine Impfung gegenüber HBV empfohlen wurde [68]. Die Konzentration kann in einer akuten virämischen Phase bis zu 5×10^8 infektiöse Einheiten pro ml Blut betragen [154], d. h. eine nicht sichtbare Menge Blut (z. B. 1 µl mit bis zu 500 infektiösen Einheiten) stellt noch immer eine

Infektionsgefahr dar. Selbst Schutzhandschuhe bieten keinen umfassenden Schutz, da die spontane Mikroperforationsrate von Einweghandschuhen bis zu 82,5 % beträgt (vergl. Kapitel 9).

HBV

In der Literatur sind ca. 40 Fälle von HBV-Übertragung vom Personal auf Patienten beschrieben. Eine hohe Rate nicht entdeckter Fälle wird angenommen. Die Rolle der Hände bei der Übertragung kann nicht immer nachvollzogen werden [15].

HCV

- Bei Mitarbeitern einer Dialyseeinheit wurde gezeigt, dass diese bei der Hämodialyse HCV-positiver Patienten signifikant häufiger HCV-RNA auf den Fingern aufweisen als bei der Dialyse HCV-negativer Patienten (Tab. 4) [5]. Somit ist trotz aller in der Dialyse umgesetzten Schutzmaßnahmen für Personal und Patienten das Risiko einer Händekontamination mit HCV gegeben. Daraus kann sowohl für den Mitarbeiter selbst als auch für den nächsten Patienten ein Infektionsrisiko durch die Tätigkeit in der Dialyse abgeleitet werden. Bei HCV sind in einer virämischen Phase ca. 10^4 bis 10^7 infektiöse Einheiten pro ml Blut nachweisbar [30].
- HCV wurde von einem Anästhesisten auf 5 Patienten übertragen. Dieser hatte nach dem Kontakt zu einem HCV-positiven Patienten bis zum Auftreten der eigenen Symptome einer Hepatitis weiter Narkosen durchgeführt. In dieser Zeit hatte er an einem Finger eine Wunde, aus der es manchmal blutete oder Sekret austrat. Der Anästhesist trug keine Handschuhe und hat somit HCV durch geringe Mengen Blut oder Sekret an die Patienten weitergegeben [111].

	Pflege HCV-positiver Patienten	Pflege HCV-negativer Patienten	Vor der Dialyse unabhängig vom HCV-Status
Proben (n)	80	100	60
HCV-RNA-positive Proben (n)	19 (23,8 %)	8 (8 %)	2 (3,3 %)
p-Wert	< 0,003		

Tab. 4: Absolute und relative Häufigkeit HCV-RNA-positiver Proben von den Händen von Mitarbeitern der Dialyse während der Patientenbetreuung HCV-positiver bzw. HCV-negativer Patienten sowie vor der Dialyse unabhängig vom HCV-Status der Patienten [5].

HIV

Die Veränderung der Infektiosität von HIV auf unbelebten Flächen wurde für zwei Viruszubereitungen untersucht: Zell-assoziiertes und Zell-freies Virus. In Abhängigkeit von der inokulierten Virusmenge kann HIV (Zell-assoziiertes Virus) noch nach 5 Tagen infektiös sein (nur beim höchsten Inokulum mit $TCID_{50}$

von 5,5), hingegen war Zell-freies Virus auch bei deutlich niedrigerer Beimpfung (z. B. TCID₅₀ von 2,5) noch nach 7 Tagen infektiös. HIV aus klinischem Material verliert seine Infektiosität innerhalb von einigen Tagen. Auch wenn eine HIV-Übertragung von kontaminierten Flächen über die Hände der Mitarbeiter auf Basis dieser Studie theoretisch möglich ist, wird sie im Vergleich zu den üblichen Übertragungswegen von HIV eine seltene Ausnahme bleiben [134].

Fäkal-orale Übertragung

Rotavirus

- Auf einer pädiatrischen Station waren in 11 von 155 Proben von verschiedenen Flächen Rotaviren nachweisbar (7,1 %). Dabei wurden Rotaviren (Abb. 7) vor allem an Flächen gefunden, die häufig mit Händen in Kontakt waren, z. B. Fernseher, Spielzeug oder Charts am Patientenbett. Während einer höheren Inzidenz von Rotavirusinfektionen wurden 9 % der Flächen als mit Rotaviren kontaminiert befunden. Bei einem Patienten wurden Rotaviren von den Händen nachgewiesen, beim Personal waren alle Proben negativ [4].
- In einem Dorf in Indien, in dem zur Senkung der Durchfallerkrankungen das Waschen mit Wasser und Seife als Intervention eingeführt wurde, war ein messbarer Effekt auf die Rate von Neuerkrankungen mit Durchfall nachweisbar.

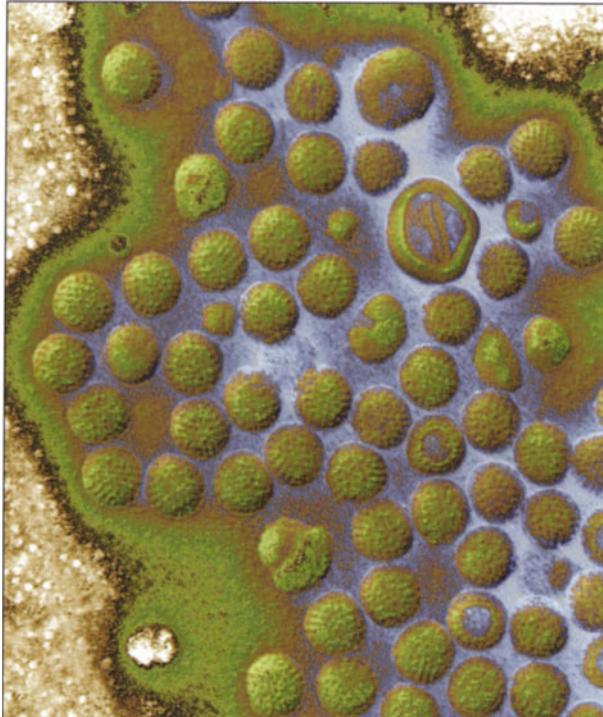


Abb. 7: Rotavirus
90.000-fache Vergrößerung

Diese Maßnahme erwies sich jedoch nicht als ausreichend, um die Untergruppe der Infektionen durch Rotaviren zu reduzieren [123].

HAV

- Für das Hepatitis A Virus (HAV) war nach künstlicher Kontamination und Trocknung der Hände eine Wiederfindungsrate von 70,5 % nachweisbar. Wurde anschließend mit Kopfsalat gearbeitet, wurden 9,2 % der HA-Viren auf dem Salat wiedergefunden. Da das Virus häufig über Lebensmittel übertragen wird, kommt den Händen bei der Kontamination der Lebensmittel eine wichtige Bedeutung für die Übertragung zu [18].
- HAV kann auf künstlich kontaminierten Händen (ca. 10^4 infektiöse Einheiten pro Fingerspitze) noch nach 4 Stunden in einer Menge von etwa 28 % des Ausgangstitors nachgewiesen werden (Abb. 8). Der größte Verlust erfolgt innerhalb der ersten Stunde. Nach einer Kontamination der Hände mit HAV im klinischen Alltag muss also ohne wirksame Behandlung der Hände von einer Übertragungsmöglichkeit auf andere Patienten ausgegangen werden [82].

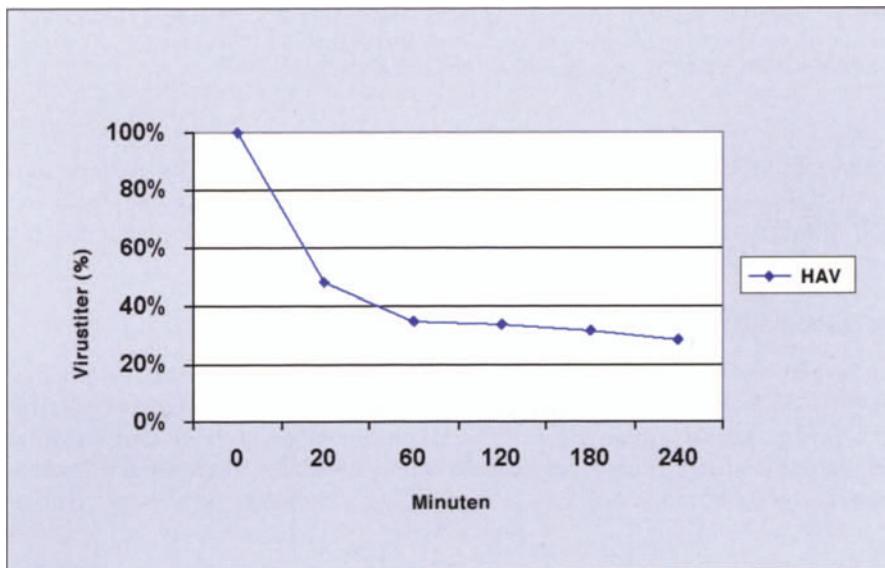


Abb. 8: Veränderung der HAV-Virustiters auf künstlich kontaminierten Händen (ca. 10^4 infektiöse Einheiten pro Fingerspitze) in Abhängigkeit von der Zeit [82].

Poliovirus

Das Poliovirus als Vertreter der Enteroviren kann auf den Händen persistieren. Nach Kontamination der Hände mit Poliovirus lassen sich unmittelbar danach durchschnittlich 22 % wiedergewinnen. Interessanterweise wurde mit zunehmender

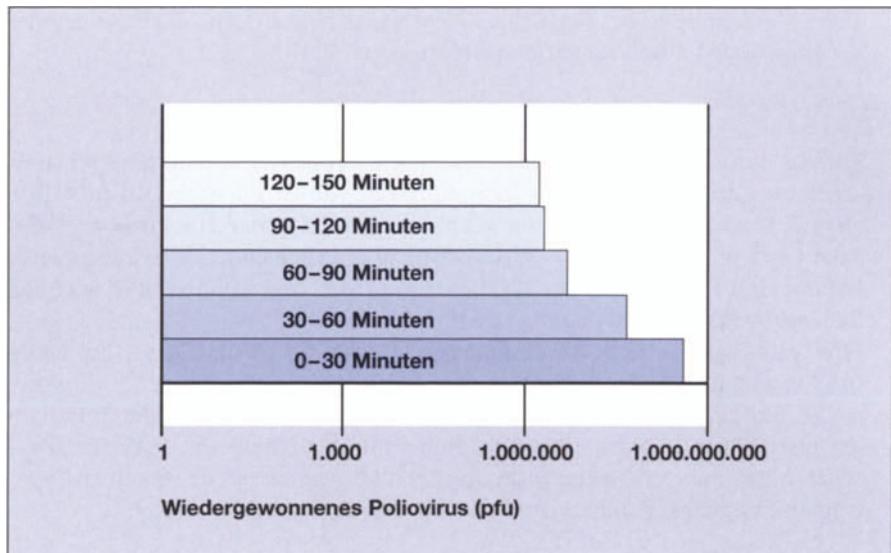


Abb. 9: Wiedergewinnung des Poliovirus (pfu) von künstlich kontaminierten Händen in Abhängigkeit von der Zeit nach der Kontamination. Die applizierte Gesamtmenge ($4,5 \times 10^6$ pfu) wurde in der Summe aller Zeitintervalle vollständig wiedergewonnen ($4,6 \times 10^6$ pfu) [121].

Dauer der Probennahme innerhalb von 150 Minuten praktisch das gesamte Inkubatum wiedergewonnen (Abb. 9). Dies ist ein Hinweis darauf, dass innerhalb von 150 Minuten auf den Händen das Poliovirus keine nennenswerte Reduktion des Virustiters aufweist [121].

Poliovirus und HAV

Sowohl das Poliovirus als auch HAV können von künstlich kontaminierten Händen nach antiseptischer Behandlung der Hände noch auf Testkörper übertragen werden. Je nach antiseptischer Behandlung waren, bezogen auf den Virustiter auf den behandelten Händen, zwischen 0 % und 3,88 % der Viren auf den Testkörpern nachweisbar [83].

Ausbreitung über den Respirationstrakt

RSV

Virale Atemweginfektionen stellen vor allem in Kinderkliniken eine häufige infektiöse Komplikation dar, vor allem durch das respiratorische Syncytialvirus (RSV) [104]. Auch andere Patientengruppen sind gefährdet, virale nosokomiale Atemweginfektionen zu erleiden, vor allem chronisch Kranke, immunsupprimierte Patienten sowie sehr junge Patienten [49]. Hier gilt die Händehygiene als erste Wahl zur Prävention [104].

Rhinoviren

- Bei Erkältungskrankheiten lassen sich die ursächlichen Viren häufig an den Händen nachweisen. So waren Rhinoviren von den Fingern bei 16 von 38 Personen mit florider Erkältung nachweisbar (42,1 %), jedoch bei keiner von 18 Personen der Kontrollgruppe ohne Erkältungszeichen, die Kontaktpersonen der 38 Erkrankten aus den gleichen Wohnungen waren [108].
- Bei Patienten mit einer Erkältungskrankheit, ausgelöst durch Rhinoviren, wurden die Viren am häufigsten an den Händen nachgewiesen (65 %), gefolgt von der Nase (50 %) und dem Speichel (39 %). Von den Rhinoviren-positiven Händen war eine Übertragung auf andere Hände durch einen 10 Sekunden Händekontakt in 71 % möglich [50]. Diese Erkenntnisse stützen die These, dass Viren aus dem Respirationstrakt häufig über die Hände übertragen werden.
- Eine Infektionsübertragung über die Hände ist bei Rhinoviren beschrieben worden. Nach 11 von 15 Kontakten durch Hände kam es zur Infektion, jedoch nur nach 1 von 12 Expositionen gegenüber „großen Tröpfchen“ bzw. 0 von 10 Expositionen gegenüber „kleinen Tröpfchen“. Die Übertragung dieser Infektion über die Hände wurde als sehr effizient beschrieben [50]. Auch an anderer Stelle sind die Hände bei der Übertragung der Rhinoviren als Faktor beschrieben worden [27].
- Durch den Gebrauch „viruzider Taschentücher“ (enthielten eine wässrige Lösung aus Zitronensäure, Hydroxybernsteinsäure und Natriumlaurylsulfat) konnte die Übertragung der Rhinitis signifikant gesenkt werden. So wurden in der Kontrollgruppe ohne irgendwelche Maßnahmen 50 % der Personen infiziert, in der Placebogruppe (normales Taschentuch) wurden 13 % der Personen infiziert, in der Gruppe mit viruziden Taschentüchern wurden keine Personen neu infiziert ($p = 0,004$) [53]. In einer anderen Studie mit ähnlichem Design wurde ebenso festgestellt, dass durch die Anwendung „viruzider Taschentücher“ die Übertragung von Rhinoviren des Typs R16 erfolgreich unterbunden werden kann [33].
- Auch durch die Desinfektion möglicher Kontaktflächen ist die Übertragung von Rhinoviren auf die Hände im Idealfall vollständig zu unterbrechen [119].
- Die Anwendung einer wässrigen Iodlösung (2 %) an den Händen hat zu einer signifikanten Reduktion der Neuerkrankungen bei Erkältung durch Rhinoviren geführt. In der Placebogruppe erkrankten 7 von 7 Personen, in der Verumgruppe erkrankte 1 von 10 Personen ($p < 0,001$) [51].

Influenza Viren

- Das Influenza A Virus spielt eine große Rolle bei den immer wieder auftretenden Grippe-Epidemien. Es kann auf Flächen aus Stahl bis zu 48 Stunden nachgewiesen werden, auf anderen Materialien wie z. B. Papiertücher oder Taschentücher waren nach 8–12 Stunden keine Viren mehr nachweisbar. Das Influenza B Virus erwies sich als weniger resistent und war zu jedem Zeitpunkt in niedrigerer Dosis von den gleichen Flächen nachweisbar. Kontaminiert man sich die Hände von Stahlflächen aus, auf denen das Virus bis zu 24 Stunden persistierte, kann das Virus noch nach 24 Stunden von den Händen nachgewiesen werden. Wenn man sich die Hände jedoch von Papiertaschentüchern aus kontaminiert, kann das

Virus noch 15 Minuten später von den Händen nachgewiesen werden (Abb. 10) [14].

- Parainfluenza-Viren können ebenso über Hände übertragen werden. Nach künstlicher Kontamination der Hände sind sie zwar nur ca. 10 Minuten auf den Händen nachweisbar (Abb. 11), jedoch ist in dieser Zeit eine Übertragung vorstellbar [9].

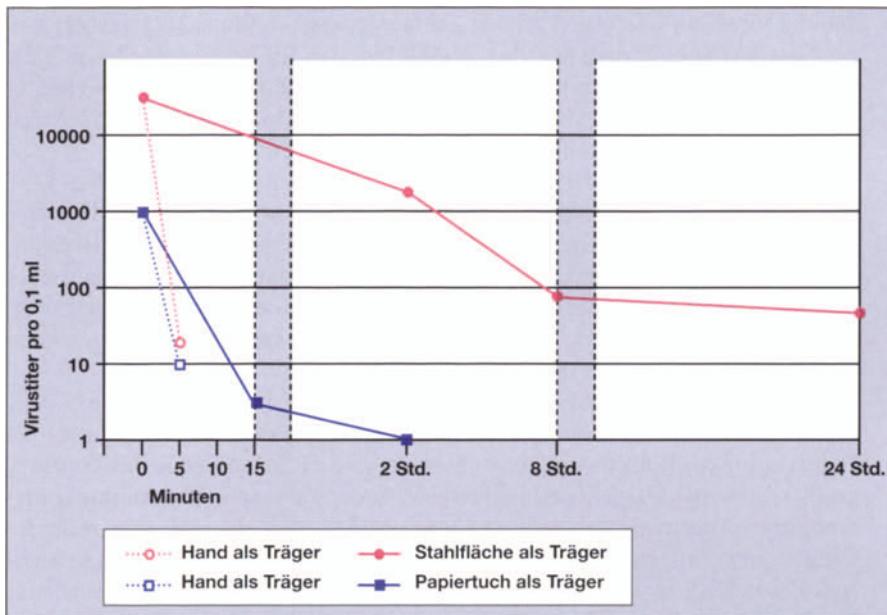


Abb. 10: Menge an Influenza A Virus auf Händen, direkt nach der Übertragung von Stahlfläche oder Papiertaschentuch in Abhängigkeit von der Verweildauer auf den beiden Materialien [14].

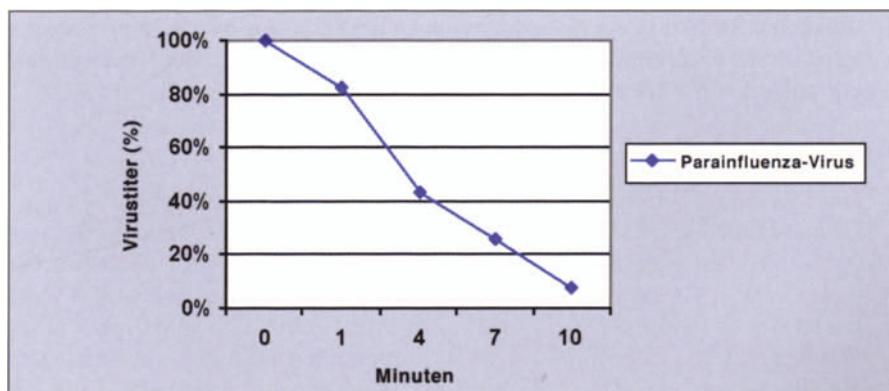


Abb. 11: Veränderung der Parainfluenza-Virustiter auf künstlich kontaminierten Händen (ca. 3×10^5 pfu pro Fingerspitze) in Abhängigkeit von der Zeit [9].

Adenoviren

- Die epidemische Keratokunjunktivitis, ausgelöst durch Adenoviren, kann zur Kontamination der Hände führen. So wurden bei 12 von 26 Patienten (46 %) mit epidemischer Keratokunjunktivitis Adenoviren an den Händen nachgewiesen. Alle Kulturen der Kontrollgruppe von 26 Patienten ohne epidemische Keratokunjunktivitis waren negativ [12].
- Bei einem Ausbruch erkrankten 126 von 1870 Patienten (6,7 %) an epidemischer Keratokunjunktivitis durch Adenovirus Typ 8. Der Kontakt mit einem infizierten Arzt wurde als ein Risikofaktor ermittelt. Bei 3 Patienten und 3 Ärzten wurde das Adenovirus an den Händen nachgewiesen. Bei der Hälfte der Hände war das Virus nach dem Waschen mit Wasser und Seife noch immer an den Händen nachweisbar, so dass weiter von einer anhaltenden möglichen Finger-Augen-Übertragung ausgegangen werden muss [61].

Herpes-Viren

Herpes simplex Virus

- Herpes simplex Virus Typ 1 (HSV 1) lässt sich auf der Haut mindestens 2 Stunden nachweisen. Der Virustiter auf der Haut nimmt nach der Antrocknung des Inokulums nach 15 Minuten nur noch geringfügig ab (Abb. 12). Auch die trockenen kontaminierten Hände bleiben bis zu 2 Stunden Quelle für eine Virusübertragung. Es konnte gezeigt werden, dass das HSV 1 nach 2 Stunden unter feuchten Bedingungen (durch Wasser oder Speichel) zu 100 % von Hand zu Hand übertragen werden kann, unter trockenen Bedingungen bis zu 60 % (Tab. 5) [13].

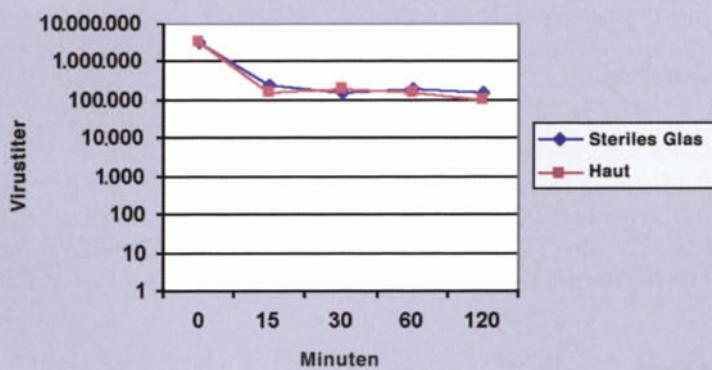


Abb. 12: Entwicklung des Virustiters von HSV 1 nach Inokulation eines sterilen Glasträgers (Kontrolle) sowie der Hand [13].

Zeit (Minuten)	Rate der Virusübertragung		
	Finger (trocken)	Finger (angefeuchtet mit Wasser)	Finger (angefeuchtet mit Speichel)
0	5/5	5/5	5/5
15	2/5	5/5	5/5
30	1/5	5/5	5/5
60	3/5	5/5	5/5
120	2/5	5/5	5/5

Tab. 5: Übertragung von Herpes simplex Virus Typ 1 nach Kontamination der Hände in Abhängigkeit von der Feuchte der Haut [13].

- HSV kann in Ausnahmefällen auch auf die Finger des Personals durch den Speichel des Patienten übertragen werden. So wird von einer herpetischen Hautläsion an einem Finger eines Mitarbeiters der Endoskopie berichtet, die möglicherweise von einem Patienten während der Endoskopie ausging, der einen klinisch nicht apparenten Herpes labialis hatte. Durch die herpetische Hautläsion ist eine weitere Streuung auf andere Patienten möglich [125].

Cytomegalie-Virus

- Im Kindergarten konnte das Cytomegalie-Virus (CMV) bei 3 von 44 Händen der Kinder (6,8 %) sowie bei 1 von 7 Händen der Mitarbeiter (14,3 %) nachgewiesen werden. Dies ist ein Hinweis, dass CMV in solchen Institutionen über Hände übertragen werden kann [58].
- In einer Studie über 2 Jahre konnte die Übertragung von CMV auf zwei Patienten einer pädiatrischen Pflegestation für chronisch Kranke nachgewiesen werden. Darüber hinaus wurde das Virus auch an den Händen des Personals mit direktem Kontakt zu infizierten Kindern (2 von 4) sowie an den Händen der CMV-infizierten Kinder nachgewiesen (4 von 7) [31]. Das Virus wurde zudem von Windeln, jedoch nicht von anderen Gegenständen der unbelebten Umgebung nachgewiesen.

Varicella-Zoster Virus

Das Varicella-Zoster Virus (VZV) wurde im häuslichen Umfeld untersucht, während 2 der Kinder in zeitlicher Folge an Windpocken erkrankten. Es wurde wiederholt an den Händen der Eltern und Kinder sowie an Gegenständen mit häufiger Berührung durch die Hände wie z. B. dem Schalter des Fernsehers nachgewiesen [10]. Nach einer Gürtelrose lässt sich das VZV von praktisch allen Flächen in der Umgebung eines Patienten nachweisen [152]. So können sich von den Flächen wiederum die Hände kontaminieren.

Exotische Viren

Hier wurden keine Studien zur Häufigkeit der Kontamination der Hände bzw. zur Übertragung durch Hände gefunden.

Sonstige Viren

Humane Papillomviren

- Humane Papillomviren (HPV) können bei Genitalwarzen auch an den Händen von Patienten gefunden werden. Bei einer Untersuchung von 14 Männern und 8 Frauen wurden an den Händen von 9 Männern (64,3 %) und 3 Frauen (37,5 %) HPV-DNA nachgewiesen. Die genetische Identität der HPV-Proben von Genitalwarze und Hand war bei insgesamt 6 der 22 Patienten nachweisbar (27,3 %) [129].
- Humane Papillomviren sind auch als Ursache des anogenitalen Plattenepithelkarzinoms bekannt. Hier konnte gezeigt werden, dass bei 5 von 7 Patienten mit anogenitalem Plattenepithelkarzinom und gleichzeitigem Plattenepithelkarzinom am Finger DNA des gleichen HPV 16 in beiden Tumoren nachweisbar war. Diese Ergebnisse stützen die Hypothese, dass eine Übertragung genitaler HPV Infektionen über die Hand möglich ist [42].

FAZIT

Die Kontamination der Hände mit Viren sowie die Übertragbarkeit verschiedener Viren über die Hände ist in verschiedenen Studien belegt. Hier stehen vor allem die behüllten Viren im Vordergrund. Die Übertragung unbehüllter Viren stellt nur in besonderen Bereichen ein Risiko dar.

■ Prionen

Weder eine Kontamination der Hände noch eine Übertragung von Prionen über die Hände ist bislang beschrieben worden.

FAZIT

Die Übertragung von Prionen erfolgt nach derzeitigem Kenntnisstand im wesentlichen unabhängig von den Händen.

■ Folgen für Anforderungen an Präparate zur Händehygiene

Bakterien und Pilze verursachen den bei weitem größten Anteil nosokomialer Infektionen. Anhand zahlreicher Studien ist belegt, dass Hände nicht nur kontaminiert sein können, sondern Bakterien und Pilze auch über Hände übertragen werden und schließlich bei Patienten zu Infektionen führen können.

Qualität der Verfahrens	Erforderlich	Grundsätzlich nicht erforderlich ⁽¹⁾
Bakterizidie	+	
Fungizidie (nur Hefepilze)	+	
Fungizidie (einschließlich Myzelbildner)		+
Viruzidie (nur behüllte Viren)	+	
Viruzidie (einschließlich unbehüllte Viren)		+
Mykobakterizidie		+
Sporizidie		+
Prionizidie		+

Tab. 6: Erforderliches Spektrum der Wirksamkeit eines Verfahrens zur Händehygiene, abgeleitet aus der Ätiologie nosokomialer Infektionen sowie der Kontamination der Hände und der Übertragung über die Hände der Mitarbeiter.

⁽¹⁾ Gef. in Sonderbereichen einer Klinik oder bei Ausbrüchen von Bedeutung

Auch Viren können über die Hände übertragen werden. Hier sind vor allem die Viren aus dem Blut, dem Magen-Darm-Trakt sowie den Atemwegen zu nennen. Die Mehrzahl der über die Hände übertragbaren Viren ist unbehüllt und deshalb vergleichsweise leicht zu inaktivieren. Eine Wirksamkeit gegenüber behüllten Viren ist selten notwendig und sollte deshalb nur in Ausnahmefällen gefordert werden.

Die Übertragung von Mykobakterien und bakteriellen Sporen über Hände stellt eine Ausnahme dar. Eine Übertragung von Prionen über Hände ist bislang nicht beschrieben worden. Deshalb sollte ein Verfahren zur Händehygiene diese Mikroorganismen nicht grundsätzlich abdecken (Tab. 6).

Literatur

1. Adams BG, Marrie TJ (1982) Hand carriage of aerobic Gram-negative rods by health care personnel. *J. Hyg. Lond.* 89: 23-31
2. Aho LS, Simon I, Bour JB, Morales-Gineste L, Pothier P, Gouyon JB (2000) Epidemiology of viral nosocomial infections in pediatrics. *Pathol. Biol.* 48: 885-892
3. Aitken C, Jeffries DJ (2001) Nosocomial spread of viral disease. *Clin. Microbiol. Rev.* 14: 528-546
4. Akhter J, al-Hajjar S, Myint S, Qadri SM (1995) Viral contamination of environmental surfaces on a general paediatric ward and playroom in a major referral centre in Riyadh. *Eur. J. Epidemiol.* 11: 587-590
5. Alfurayh O, Sabeel A, Al Ahdal MN, Almeshari K, Kessie G, Hamid M, Dela Cruz DM (2000) Hand contamination with hepatitis C virus in staff looking after hepatitis C-positive hemodialysis patients. *Am. J. Nephrol.* 20: 103-106
6. Amato D, de Jesus Ventura M, Miranda G, Leanos B, Alcantara G, Hurtado ME, Paniagua R (2001) Staphylococcal peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis: colonization with identical strains at exit site, nose, and hands. *Am. J. Kidney Dis.* 37: 43-48
7. Anagnostakis D, Fitsialos J, Koutsia C, Messaritakis J, Matsaniotis N (1981) A nursery outbreak of *Serratia marcescens* infection. Evidence of a single source of contamination. *Am. J. Dis. Child.* 135: 413-414
8. Anonym (1999) Empfehlung zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen. *Bundesgesundhbl.* 42: 954-958
9. Ansari SA, Springthorpe VS, Sattar SA, Rivard S, Rahman M (1991) Potential role of hands in the spread of respiratory viral infections: studies with human parainfluenza virus 3 and rhinovirus 14. *J. Clin. Microbiol.* 29: 2115-2119
10. Asano Y, Yoshikawa T, Ihira M, Furukawa H, Suzuki K, Suga S (1999) Spread of varicella-zoster virus DNA to family members and environments from siblings with varicella in a household. *Pediatrics* 103: e61
11. Austin DJ, Bonten MJM, Weinstein RA, Slaughter S, Anderson RM (1999) Vancomycin-resistant enterococci in the intensive-care hospital settings: transmission dynamics, persistance, and the impact of infection control programs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96: 6908-6913
12. Azar MJ, Dhaliwal DK, Bower KS, Kowalski RP, Gordon YJ (1996) Possible consequences of shaking hands with your patients with epidemic keratoconjunctivitis. *Am. J. Ophthalmol.* 121: 711-712
13. Bardell D (1989) Hand-to-hand transmission of herpes simplex virus type 1. *Microbios* 59: 93-100
14. Bean B, Moore BM, Sterner B, Peterson LR, Gerding DN, Balfour HH (1982) Survival of influenza viruses on environmental surfaces. *J. Infect. Dis.* 146: 47-51
15. Beier FJ (2000) Risk of endangering patients by hepatitis B infected surgeons: monitoring the health of medical personnel in hospitals must be evaluated. *Gesundheitswesen* 62: 416-417
16. Beltrami EM, Williams IT, Shapiro CN, Chamberland ME (2000) Risk and management of blood-borne infections in health care workers. *Clin. Microbiol. Rev.* 13: 385-407
17. Bertrand X, Baily P, Blasco G, Balvy P, Boillot A, Talon D (2000) Large outbreak in a surgical intensive care unit of colonization and infection with *Pseudomonas aeruginosa* that overexpressed an active efflux pump. *Clin. Infect. Dis.* 31: E9-E14
18. Bidawid S, Farber JM, Sattar SA (2000) Contamination of foods by food handlers: experiments on hepatitis A virus transfer to food and its interruption. *Appl. Environ. Microbiol.* 66: 2759-2763
19. Birch BR, Perera BS, Hyde WA, Ruehern V, Ganguli LA, Kramer JM, Turnbull PCB (1981) *Bacillus cereus* cross-infection in a maternity-unit. *J. Hosp. Infect.* 2: 349-354
20. Black RE, Jackson RJ, Tsai T, Medvesky M, Shayegani M, Feeley JC, MacLeod KI, Wakelee AM (1978) Epidemic *Yersinia enterocolitica* infection due to contaminated chocolate milk. *N. Engl. J. Med.* 298: 76-79
21. Boyer KM, Petersen NJ, Farzaneh I, Pattison CP, Hart MC, Maynard JE (1975) An outbreak of gastroenteritis due to *E. coli* 0142 in a neonatal nursery. *J. Ped.* 86: 919-927
22. Brouwer DH, Kroese R, van Hemmen JJ (1999) Transfer of contaminants from surface to hands: experimental assessment of linearity of the exposure process, adherence to the skin, and area exposed during fixed pressure and repeated contact with surfaces contaminated with a powder. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 14: 231-239
23. Burnie JP (1986) *Candida* and hands. *J. Hosp. Infect.* 8: 1-4
24. Casewell M, Phillips I (1977) Hands as route of transmission for *Klebsiella* species. *Brit. Med. J.* 2: 1315-1317

25. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, Jolyguillou ML, Clavier H, Dombret MC, Gibert C (1998) Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157: 1165-1172

26. Corbella X, Dominguez MA, Pujol M, Ayats J, Sendra M, Pallares R, Ariza J, Gudiol F (1997) *Staphylococcus aureus* nasal carriage as a marker for subsequent staphylococcal infections in intensive care unit patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 16: 351-357

27. D'Alessio DJ, Peterson JA, Dick CR, Dick EC (1976) Transmission of experimental rhinovirus colds in volunteer married couples. *J. Infect. Dis.* 133: 28-36

28. Daschner FD (1985) The transmission of infections in hospitals by staff carriers, methods of prevention and control. *Infect. Control* 6: 97-99

29. Dave J, Reith S, Nash JQ, Marples RR, Dulake C (1994) A double outbreak of exfoliative toxin-producing strains of *Staphylococcus aureus* in maternity unit. *Epidemiol. Infect.* 112: 103-114

30. Davies GL, Lau JYN (1995) Hepatitis C. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE (Hrsg): *Gastroenterology*. 5th ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 1995, S 2082-2114.

31. Demmler GJ, Yow MD, Spector SA, Reis SG, Brady MT, Anderson DC, Taber LH (1987) Nosocomial cytomegalovirus infections within two hospitals caring for infants and children. *J. Infect. Dis.* 156: 9-16

32. Desikan KV, Sreevatsa (1995) Extended studies on the viability of *Mycobacterium leprae* outside the human body. *Lepr. Rev.* 66: 287-295

33. Dick EC, Hossain SU, Mink KA, Meschievitz CK, Schultz SB, Raynor WJ, Inhorn SL (1986) Interruption of transmission of rhinovirus colds among human volunteers using virucidal paper handkerchiefs. *J. Infect. Dis.* 153: 352-356

34. Diekema DJ, Messer SA, Hollis RJ, Wenzel RP, Pfaller MA (1997) An outbreak of *Candida parapsilosis* prosthetic valve endocarditis. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 29: 147-153

35. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz F-J, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, Beach M (2001) Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europa, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin. Infect. Dis.* 32: S114-S132

36. Dietze B, Rath A, Wendt C, Martiny H (2001) Survival of MRSA on sterile goods packaging. *J. Hosp. Infect.* 49: 255-261

37. Doring G, Jansen S, Noll H, Grupp H, Frank F, Botzenhart K, Magdorf K, Wahn U (1996) Distribution and transmission of *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* in a hospital ward. *Pediatr. Pulmonol.* 21: 90-100

38. Ehrenkranz NJ, Alfonso BC (1991) Failure of bland soap handwash to prevent hand transfer of patient bacteria to urethral catheters. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 12: 654-662

39. Evans CA, Smith WM, Johnston EA, Giblett ER (1950) Bacterial flora of the normal human skin. *J. Invest. Dermatol.* 15: 305-324

40. Flournoy DJ, Muchmore HG, Francis EB (1979) Nosocomial infection linked to handwashing. *Hospitals* 53: 105-107

41. Foca M, Jakob K, Whittier S, Della Latta P, Factor S, Rubenstein D, Saiman L (2000) Endemic *Pseudomonas aeruginosa* infection in a neonatal intensive care unit. *N. Engl. J. Med.* 343: 695-700

42. Forslund O, Nordin P, Hansson BG (2000) Mucosal human papillomavirus types in squamous cell carcinomas of the uterine cervix and subsequently on fingers. *Br. J. Dermatol.* 142: 1148-1153

43. Fridkin SK, Gaynes RP (1999) Antimicrobial resistance in intensive care units. *Clin. Chest Med.* 20: 303-316

44. Friedman CR, Torigian C, Shillam PJ, Hoffman RE, Heltzel D, Beebe JL, Malcolm G, DeWitt WE, Hutwagner L, Griffin PM (1998) An outbreak of salmonellosis among children attending a reptile exhibit at a zoo. *J. Ped.* 132: 802-807

45. Getchell-White SI, Donowitz LG, Groschel DH (1989) The inanimate environment of an intensive care unit as a potential source of nosocomial bacteria: evidence for long survival of *Acinetobacter calcoaceticus*. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 10: 402-407

46. Goldsmith I, Lip GY, Khan F, Hutton R, Patel RL (1998) Contamination of the surgeon's bare and gloved fingertips in cardiac operations. *Int. J. Clin. Pract.* 52: 529-532

47. Gorham P, Millar M, Godwin PGR (1988) Clostridial hand-carriage and neonatal necrotising enterocolitis. *J. Hosp. Infect.* 12: 139-141

48. Gräf W, Mönius W (1977) Staphylokokkenübertragung von Nase auf Hand und Brille, ein Hospitalismusproblem. *Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B.* 164: 127-137

49. Graman PS, Hall CB (1989) Nosocomial viral respiratory infections. *Semin. Respir. Med.* 4: 253-260

50. Gwaltney JM, Moskalski PB, Hendley JO (1978) Hand-to-hand transmission of rhinovirus colds. *Ann. Intern. Med.* 88: 463-467
51. Gwaltney JM, Moskalski PB, Hendley JO (1980) Interruption of experimental rhinovirus transmission. *J. Infect. Dis.* 142: 811-815
52. Harbarth S, Sudre P, Dharan S, Cadenas M, Pittet D (1999) Outbreak of *Enterobacter cloacae* related to understaffing, overcrowding, and poor hygiene practices. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 20: 598-603
53. Hayden GF, Hendley JO, Gwaltney JM (1985) The effect of placebo and virucidal paper handkerchiefs on viral contamination of the hand and transmission of experimental rhinoviral infection. *J. Infect. Dis.* 152: 403-407
54. Hayden MK (2000) Insights into the epidemiology and control of infection with vancomycin-resistant enterococci. *Clin. Infect. Dis.* 31: 1058-1065
55. Hedderwick SA, McNeil SA, Lyons MJ, Kauffman CA (2000) Pathogenic organisms associated with artificial fingernails worn by health care workers. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 21: 505-509
56. Herwaldt LA (1999) Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the hospital setting. *Am. J. Med.* 106: 11S-18S
57. Huang Y-C, Lin T-Y, Lee H-S, Wu J-L, Wu JH (1998) Yeast carriage on hands of hospital personnel working in intensive care units. *J. Hosp. Infect.* 39: 47-51
58. Hutto C, Little EA, Ricks R, Lee JD, Pass RF (1986) Isolation of cytomegalovirus from toys and hands in a day care center. *J. Infect. Dis.* 154: 527-530
59. Isenberg HD, Tucci V, Cintron F, Singer C, Weinstein GS, Tyras DH (1989) Single-source outbreak of *Candida tropicalis* complicating coronary bypass surgery. *J. Clin. Microbiol.* 27: 2426-2428
60. Jacques L, Mathieu D, Baumann F, Roussel A (1983) Bacterial study of the hands and the use of soap in the hospital environment. *Biomed. Pharmacother.* 37: 415-418
61. Jernigan JA, Lowry BS, Hayden FG, Kyger SA, Conway BP, Groschel DH, Farr BM (1993) Adenovirus type 8 epidemic keratoconjunctivitis in an eye clinic: risk factors and control. *J. Infect. Dis.* 167: 1307-1313
62. Kampf G, Gastmeier P, Wischnewski N, Schlingmann J, Schumacher M, Daschner F, Rüden H (1996) Nosokomiale Infektionen in Deutschland - Erfassung und Prävention. NIDEP-Studie, Teil 1: Zur Prävalenz in der Chirurgie. *Chirurg* 67: 637-642
63. Kampf G, Schumacher M, Daschner F, Rüden H (1996) Postoperative Wundinfektionen in der Chirurgie - Prävalenz in Deutschland (NIDEP-Studie). *Langenbecks Arch. Chir.* 381: 698-703
64. Kampf G, Wischnewski N, Schulgen G, Schumacher M, Daschner F (1998) Prevalence and risk factors for nosocomial lower respiratory tract infections in German hospitals. *J. Clin. Epidemiol.* 51: 485-502
65. Kim JM, Park ES, Jeong JS, Kim KM, Kim JM, Oh HS, Yoon SW, Chang HS, Lee SI, Lee MS, Song JH, Kang MW, Park SC, Choe KW, Pai CH (2000) Multicenter surveillance study for nosocomial infections in major hospitals in Korea. Nosocomial infection surveillance committee of the Korean Society for Nosocomial Infection Control. *Am. J. Infect. Control* 28: 454-458
66. Knittle MA, Eitzman DV, Baer H (1975) Role of hand contamination of personnel in the epidemiology of gram-negative nosocomial infections. *J. Ped.* 86: 433-437
67. Kominos SD, Copeland CE, Grosiak B (1972) Mode of transmission of *Pseudomonas aeruginosa* in a burn unit and an intensive care unit in a general hospital. *Appl. Microbiol.* 23: 309-312
68. Kralj N, Hofmann F, Michaelis M, Berthold H (1998) Current hepatitis B epidemiology in Germany. *Gesundheitswesen* 60: 450-455
69. Lark RL, VanderHyde K, Deeb GM, Dietrich S, Massey JP, Chenoweth C (2001) An outbreak of coagulase-negative staphylococcal surgical-site infections following aortic valve replacement. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 22: 618-623
70. Larson EL (1981) Persistent carriage of gram-negative bacteria on hands. *Am. J. Infect. Control* 9: 112-119
71. Layton MC, Perez M, Heald P, Patterson JE (1993) An outbreak of mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus* on a dermatology ward associated with an environmental reservoir. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 14: 369-375
72. Lee YL, Cesario T, Lee R, Nothvogel S, Nassar J, Farsad N, Thrupp L (1994) Colonization by *Staphylococcus* species resistant to methicillin or quinolone on hands of medical personnel in a skilled-nursing facility. *Am. J. Infect. Control* 22: 346-351
73. Lindsey JO, Martin WT, Sonnenwirth AC, Bennett JV (1976) An outbreak of nosocomial *Proteus rettgeri* urinary tract infection. *Am. J. Epidemiol.* 103: 2461-2469
74. Loiwal V, Kumar A, Gupta P, Gomber S, Ramachandran VG (1999) *Enterobacter aerogenes* outbreak in a neonatal nursery. *Pediatr. Int.* 41: 157-161

75. Lowbury EJL (1969) Gram-negative bacilli on the skin. *Br. J. Dermatol.* 81: 55-61

76. Lyytikainen O, Koljalg S, Harma M, Vuopio-Varkila J (1995) Outbreak caused by two multi-resistant *Acinetobacter baumannii* clones in a burns unit: emergence of resistance to imipenem. *J. Hosp. Infect.* 31: 41-54

77. Malik RK, Montecalvo MA, Reale MR, Li K, Maw M, Munoz JL, Gedris C, van Horn K, Carnevale KA, Levi MH, Dweck HS (1999) Epidemiology and control of vancomycin-resistant enterococci in a regional neonatal intensive care unit. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 18: 352-356

78. Marples RR, Towers AG (1979) A laboratory model for the investigation of contact transfer of microorganisms. *J. Hyg., Camb.* 82: 237-248

79. Martin MA (1994) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the persistent resistant nosocomial pathogen. *Curr. Clin. Top. Infect. Dis.* 14: 170-191

80. Martone WJ (1998) Spread of vancomycin-resistant enterococci: why did it happen in the United States? *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 19: 539-545

81. Mayon-White RT, Ducel G, Kereslidze T, Tikomirov E (1988) An international survey of the prevalence of hospital-acquired infection. *J. Hosp. Infect.* 11: 43-48

82. Mbithi JN, Springthorpe VS, Boulet JR, Sattar SA (1992) Survival of hepatitis A virus on human hands and its transfer on contact with animate and inanimate surfaces. *J. Clin. Microbiol.* 30: 757-763

83. Mbithi JN, Springthorpe VS, Sattar SA (1993) Comparative in vivo efficiencies of hand-washing agents against hepatitis A virus (HM-175) and poliovirus type 1 (Sabin). *Appl. Environ. Microbiol.* 59: 3463-3469

84. McBride ME, Montes LF, Fahlberg WJ, Knox JM (1975) Microbial flora of nurses' hands. III. The relationship between staphylococcal skin populations and persistence of carriage. *Int. J. Dermatol.* 14: 129-135

85. McCarthy JM, Flam MS, Pullen G, Jones R, Kassel SH (1986) Outbreak of primary cutaneous aspergillosis related to intravenous arm boards. *J. Ped.* 108: 721-724

86. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RYY, Stamm WE (1989) Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N. Engl. J. Med.* 320: 204-210

87. McFarland LV, Stamm WE (1986) Review of *Clostridium difficile*-associated diseases. *Am. J. Infect. Control* 14: 99-109

88. Montes LF, Wilborn WH (1969) Location of bacterial skin flora. *Br. J. Dermatol.* 81: 23-26

89. Murphy TV, Clements JE, Petroni M, Coury S, Stetler L (1989) *Haemophilus influenzae* type b in respiratory secretions. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 8: 148-151

90. Murray BE (1990) The life and times of the Enterococcus. *Clin. Microbiol. Rev.* 3: 46-65

91. Musa EK, Desai N, Casewell MW (1990) The survival of *Acinetobacter calcoaceticus* inoculated on fingertips and on formica. *J. Hosp. Infect.* 15: 219-227

92. Naver LP, Gottrup F (2000) Incidence of glove perforations in gastrointestinal surgery and the protective effect of double gloves: a prospective, randomised controlled study. *Eur. J. Surg.* 166: 293-295

93. Noskin GA, Stosor V, Cooper I, Peterson LR (1995) Recovery of vancomycin-resistant enterococci on fingertips and environmental surfaces. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 16: 577-581

94. Opal SM, Mayer KH, Stenberg MJ, Blazek JE, Mikolich DJ, Dickensheets DL, Lytle LW, Trudel RR, Musser JM (1990) Frequent acquisition of multiple strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by healthcare workers in an endemic hospital environment. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 11: 479-485

95. Parry MF, Hutchinson JH, Brown NA, Wu CH, Estrella L (1980) Gram-negative sepsis in neonates: a nursery outbreak due to hand carriage of *Citrobacter diversus*. *Pediatrics* 65: 1105-1109

96. Passaro DJ, Waring L, Armstrong R, Bolding F, Bouvier B, Rosenberg J, Reingold AW, McQuitty M, Philpott SM, Jarvis WR, Werner SB, Tompkins LS, Vugia DJ (1997) Postoperative *Serratia marcescens* wound infections traced to an out-of-hospital source. *J. Infect. Dis.* 175: 992-995

97. Patrick DR, Findon G, Miller TE (1997) Residual moisture determines the level of touch-contact-associated bacterial transfer following hand washing. *Epidemiol. Infect.* 119: 319-325

98. Pegues DA, Schidlow DV, Tablan OC, Carson LA, Clark NC, Jarvis WR (1994) Possible nosocomial transmission of *Pseudomonas cepacia* in patients with cystic fibrosis. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 148: 805-812

99. Peltroche-Llacsahuanga H, Haase G, Luttkien R (1998) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) - Klinische Implikationen. *Chirurg* 69: 801-805

100. Pickering H, Rose G (1988) Nasal and hand carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children and mothers in the Tari Basin of Papua New Guinea. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 82: 911-913

101. Pillay DG, Karas JA, Pillay A, Sturm AW (1997) Nosocomial transmission of *Shigella dysenteriae* type 1. *J. Hosp. Infect.* 37: 199-205

102. Pittet D, Dharan S, Touveneau S, Sauvan V, Perneger TV (1999) Bacterial contamination of the hands of hospital staff during routine patient care. *Arch. Int. Med.* 159: 821-826
103. Price PB (1938) The bacteriology of normal skin: a new quantitative test applied to a study of the bacterial flora and the disinfectant action of mechanical cleansing. *J. Infect. Dis.* 63: 301-318
104. Purssell E (1996) Preventing nosocomial infection in paediatric wards. *J. Clin. Nurs.* 5: 313-318
105. Rafferty KM, Pancoast SJ (1984) Brief report: bacteriological sampling of telephones and other hospital staff hand-contact objects. *Infect. Control* 5: 533-535
106. Rangel-Frausto MS, Houston AK, Bale MJ, Fu C, Wenzel RP (1994) An experimental model for study of *Candida* survival and transmission in human volunteers. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 13: 590-595
107. Reboli AC, John JF, Levkoff AH (1989) Epidemic methicillin-gentamicin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit. *Am. J. Dis. Child.* 143: 34-39
108. Reed SE (1975) Proceedings: rhinovirus contamination of the hands. *J. Med. Microbiol.* 8: Piv
109. Reybrouck G (1983) Role of hands in the spread of nosocomial infections. 1. *J. Hosp. Infect.* 4: 103-110
110. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP (1999) Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit. Care Med.* 27: 887-892
111. Ross RS, Viazov S, Gross T, Hofmann F, Seipp H-M, Roggendorf M (2000) Transmission of hepatitis C virus from a patient to an anesthesiologist assistant to five patients. *N. Engl. J. Med.* 343: 1851-1854
112. Rotter M (1990) Hygiene der Hände. *Z. gesamte Hyg.* 36: 77-79
113. Rotter ML (1997) 150 Jahre Händedesinfektion - Semmelweis' Erbe. *Hyg. Med.* 22: 332-339
114. Rotter ML (1999) Hand washing and hand disinfection. In: Mayhall CG (Hrsg): Hospital epidemiology and infection control. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999, S 1339-1355.
115. Rüden H, Daschner F, Schumacher M. Nosokomiale Infektionen in Deutschland: Erfassung und Prävention (NIDEP-Studie). Teil 1: Prävalenz nosokomialer Infektionen; Qualitätssicherung in der Krankenhaushygiene. Baden-Baden: Nomos-Verlagsgesellschaft; 1995.
116. Samore MH, Venkataraman L, DeGirolami PC, Arbeit RD, Karchmer AW (1996) Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. *Am. J. Med.* 100: 32-40
117. Sartor C, Jacomo V, Duvivier C, Tissot-Dupont H, Sambuc R, Drancourt M (2000) Nosocomial *Serratia marcescens* infections associated with extrinsic contamination of liquid nonmedicated soap. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 21: 196-199
118. Sartor C, Sambuc R, Bimar MC, Giulian C, De Micco P (1995) Prevalence surveys of nosocomial infections using a random method in Marseille hospitals. *J. Hosp. Infect.* 29: 209-216
119. Sattar SA, Jacobsen H, Springthorpe VS, Cusack TM, Rubino JR (1993) Chemical disinfection to interrupt transfer of rhinovirus type 14 from environmental surfaces to hands. *Appl. Environ. Microbiol.* 59: 1579-1585
120. Schmitz F-J, Verhoef J, Fluit AC (1999) Prevalence of resistance to MLS antibiotics in 20 European university hospitals participating in the European SENTRY surveillance programme. *J. Antimicrob. Chemother.* 43: 783-792
121. Schürmann W, Eggers HJ (1985) An experimental study on the epidemiology of enteroviruses: water and soap washing of poliovirus 1-contaminated hands, its effectiveness and kinetics. *Med. Microbiol. Immunol.* 174: 221-236
122. Scopetti F, Orefici G, Biondi F, Benini F (1983) *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and gentamicin as a cause of outbreak of epidemic enteritis in a hospital. *Boll. Ist. Sieroter. Milan* 62: 406-411
123. Shahid NS, Greenough WB, Samadi AR, Huq MI, Rahman N (1996) Hand washing with soap reduces diarrhoea and spread of bacterial pathogens in a Bangladesh village. *J. Diarrhoeal Dis. Res.* 14: 85-89
124. Shamseldin el Shafie S, Smith W, Donnelly G (1995) An outbreak of gentamicin-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal ward. *Cent. Eur. J. Public Health* 3: 129-131
125. Shoham MA (1979) Herpetic infection of the finger: a risk to the endoscopist. *Gastrointest. Endosc.* 25: 26-27
126. Slight PH, Weber JM, Campos JM, Plotkin SA (1987) Oxacillin-resistant coagulase-negative staphylococcal carriage rates in neonatal intensive care nurses and non-patient care hospital personnel. *Am. J. Infect. Control* 15: 29-32
127. Smith JL, Maynard JE, Berquist KR, Webster HM, Sheller MJ (1976) From the Center for Disease Control: comparative risk of hepatitis B among physicians and dentists. *J. Infect. Dis.* 133: 705-706

128. Solberg CO (2000) Spread of *Staphylococcus aureus* in hospitals: causes and prevention. *Scand. J. Infect. Dis.* 32: 587-595

129. Sonnex C, Strauss S, Gray JJ (1999) Detection of human papillomavirus DNA on the fingers of patients with genital warts. *Sex. Transm. Inf.* 75: 317-319

130. Strausbaugh LJ, Sewell DL, Ward TT, Pfaffer MA, Heitzman T, Tjoelker R (1994) High frequency of yeast carriage on hands of hospital personnel. *J. Clin. Microbiol.* 32: 2299-2300

131. Suh HK, Jeon YH, Song JS, Hwang SJ, Cheong HJ (1998) A molecular epidemiologic study of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in patients undergoing middle ear surgery. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 255: 347-351

132. Tenorio AR, Badri SM, Sahgal NB, Hota B, Matushek M, Hayden MK, Trenholme GM, Weinstein RA (2001) Effectiveness of gloves in the prevention of hand carriage of vancomycin-resistant *Enterococcus* species by health care workers after patient care. *Clin. Infect. Dis.* 32: 826-829

133. Thomas S, Agarwal M, Mehta G (2001) Intraoperative glove perforation - single versus double gloving in protection against skin contamination. *Postgrad. Med. J.* 77: 458-460

134. van Bueren J, Simpson RA, Jacobs P, Cookson BD (1994) Survival of human immunodeficiency virus in suspension and dried onto surfaces. *J. Clin. Microbiol.* 32: 571-574

135. van Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G (2001) Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Study group. N. Engl. J. Med.* 344: 11-16

136. Vazquez JA, Dembry LM, Sanchez V, Vazquez MA, Sobel JD, Dmuchowski C, Zervos MJ (1998) Nosocomial *Candida glabrata* colonization: an epidemiologic study. *J. Clin. Microbiol.* 36: 421-426

137. Vazquez JA, Sanchez V, Dmuchowski C, Dembry LM, Sobel JD, Zervos MJ (1993) Nosocomial acquisition of *Candida albicans*: an epidemiologic study. *J. Infect. Dis.* 168: 195-201

138. Verrall R (1983) *Serratia marcescens*. *Infect. Control* 4: 469-471

139. Villari P, Crispino M, Slavadori A, Scarella A (2001) Molecular epidemiology of an outbreak of *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 22: 630-634

140. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahl VT, Braveny I (1994) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 13: 50-55

141. Wagenvoort JH, Sluijsman W, Penders RJ (2000) Better environmental survival of outbreak vs. sporadic MRSA isolates. *J. Hosp. Infect.* 45: 231-234

142. Wagner MB, da Silva NB, Vinciprova AR, Becker AB, Burtet LM, Hall AJ (1997) Hospital-acquired infections among surgical patients in a Brazilian hospital. *J. Hosp. Infect.* 35: 277-285

143. Wang J-T, Chang S-C, Ko W-J, Chang Y-Y, Chen M-L, Pan H-J, Luh K-T (2001) A hospital-acquired outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection initiated by a surgeon carrier. *J. Hosp. Infect.* 47: 104-109

144. Wendt C, Dietze B, Dietz E, Rüden H (1997) Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. *J. Clin. Microbiol.* 35: 1394-1397

145. Wendt C, Wiesenthal B, Dietz E, Rüden H (1998) Survival of vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococci on dry surfaces. *J. Clin. Microbiol.* 36: 3734-3736

146. Wenzel RP, Perl TM (1995) The significance of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and the incidence of postoperative wound infection. *J. Hosp. Infect.* 31: 13-24

147. Widmer AF, Wenzel RP, Trilla A, Balle MJ, Jones RN, Doebbeling BN (1993) Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections in a surgical intensive care unit: probable transmission via hands of a health care worker. *Clin. Infect. Dis.* 16: 372-376

148. Williams JV, Vowels B, Honig P, Leyden JJ (1999) *Staphylococcus aureus* isolation from the lesions, the hands, and anterior nares of patients with atopic dermatitis. *J. Emerg. Med.* 17: 207-211

149. Williams JV, Vowels BR, Honig PJ, Leyden JJ (1998) *S. aureus* isolation from the lesions, the hands, and the anterior nares of patients with atopic dermatitis. *Pediatr. Dermatol.* 15: 194-198

150. Williams WW, Mariano J, Spurrier M, Donnell HD, Breckenridge RL, Anderson RL, Wachsmuth IK, Thornsberry C, Graham DR, Thibault DW, Allen JR (1984) Nosocomial meningitis due to *Citrobacter diversus* in neonates: new aspects of the epidemiology. *J. Infect. Dis.* 150: 229-235

151. Wingard E, Shlaes JH, Mortimer EA, Shlaes DM (1993) Colonization and cross-colonization of nursing home patients with trimethoprim-resistant gram-negative bacilli. *Clin. Infect. Dis.* 16: 75-81

152. Yoshikawa T, Ihira M, Suzuki K, Suga S, Tomitaka A, Ueda H, Asano Y (2001) Rapid contamination of the environments with varicella-zoster virus DNA from a patient with herpes zoster. *J. Med. Virol.* 63: 64-66

153. Yu WL, Cheng HS, Lin HC, Peng CT, Tsai CH (2000) Outbreak investigation of nosocomial *Enterobacter cloacae* bacteraemia in a neonatal intensive care unit. *Scand. J. Infect. Dis.* 32: 293-298

154. Zyzik E, Gerlich WH, Uy A, Kochel H, Thomssen R (1986) Assay of hepatitis B virus genome titers in sera of infected subjects. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 5: 330-335

J. GEBEL, A. KIRSCH-ALTENA, M. EXNER

Wenn man über die verschiedenen Anforderungen an die Wirksamkeit eines Produktes für die Händehygiene spricht, muss man zuvor einen Blick auf die Anwendungsgebiete solcher Produkte werfen.

Diese Anwendungsgebiete beziehen sich in erster Linie auf die Behandlung von Patienten, z. B. in Krankenhäusern oder anderen medizinischen Einrichtungen, bei der zahnärztlichen Behandlung oder in medizinischen Einrichtungen von Schulen, Kindergärten und Pflegeeinrichtungen. Produkte für die Händehygiene werden darüber hinaus benötigt in Wäschereien oder Küchen, die direkt für Patienten arbeiten. Schließlich sind der Arbeitsplatz oder die häusliche Wohnung als potenzielle Anwendungsgebiete zu nennen.

Je nach Einsatzort ist zu entscheiden, welches Verfahren einzusetzen ist, um ein ausreichendes bis höchstmöglichen Maß an Sicherheit vor einer unerwünschten Übertragung von Mikroorganismen zu erreichen. Das Spektrum reicht hier von der sog. desinfizierenden hygienischen Händewaschung, bei der gefordert wird, die transiente mikrobielle Hautflora zu reduzieren, bis zur chirurgischen Händedesinfektion, bei der sowohl die transiente als auch die rezidente Hautflora derart reduziert werden soll, dass eine Übertragung von Mikroorganismen in die chirurgische Wunde verhindert wird.

Definitionen der antimikrobiellen Wirksamkeit eines Produktes

Das CEN Testprogramm für chemische Desinfektionsmittel und Antiseptika umfasst 3 Phasen:

- Einen Suspensionstest (Phase 1), der eine grundsätzliche bakterizide/bakteriostatische bzw. fungizide/fungistatische Wirksamkeit des Produktes bestimmt.
- Tests unter Konditionen, die den praktischen Anforderungen entsprechen (Phase 2). Hierzu gehören ein Suspensionstest (Phase 2/Stufe 1) und praxisnahe Tests (Phase 2/Stufe 2).
- Feldversuche unter Praxisbedingungen (Phase 3).

Die für Produkte für die Händehygiene relevanten Normen hinsichtlich der Prüfung auf Bakterizidie und Fungizidie sind in Tab. 1 zusammengefasst. Für die Prüfung auf Viruzidie ist zurzeit eine Pränorm vorhanden (prEN 14476), welche einen quantitativen Suspensionsversuch für alle in der Humanmedizin eingesetzten chemischen Desinfektionsmittel und Antiseptika beinhaltet.

	Bakterizidie	Fungizide
Basistest - Phase 1	EN 1040 [1]	EN 1275
hygienische und chirurgische Händedesinfektion und Händewaschung – Phase 2/Stufe 1	prEN 12054 [5]	in Arbeit (WI 39)
hygienische Händewaschung – Phase 2/Stufe 2	EN 1499 [8]	nicht erhältlich
hygienische Händedesinfektion – Phase 2/Stufe 2	EN 1500 [9]	nicht erhältlich
chirurgische Händedesinfektion – Phase 2/Stufe 2	prEN 12791 [10]	nicht erhältlich

Tab. 1: Normen und Vornormen

Phase 1 – Basistest

Der Phase 1-Test gilt als Basistest für alle Präparate und soll die grundsätzliche Fähigkeit eines Produktes bestätigen, Bakterien (EN 1040) [1] und Pilze (EN 1275) [2] abzutöten bzw. zu inhibieren. Als Testorganismen sind *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* für die Prüfung auf Bakterizidie bzw. *Candida albicans* und *Aspergillus niger* für die Prüfung auf Fungizidie etabliert. Bei den Bakterien wird eine Reduktion der Lebendkeimzahl im Basistest um 5 log-Stufen, bei *C. albicans* bzw. den Sporen von *A. niger* um 4 log-Stufen gefordert.

Phase 2/Stufe 1 – Bakterizidie

Der Phase 2/Stufe 1 Suspensionsversuch (prEN 12054) [5] wird für alle Produkte für die hygienische und chirurgische Händedesinfektion und Händewaschung angewendet.

Die ‚hygienische Händedesinfektion‘ ist definiert als Postkontaminations-Prozedur, die, ohne Zusatz von Wasser, das Verreiben eines Produktes beinhaltet, welches direkt gegen die transiente Hautflora gerichtet ist, mit dem Ziel eine Verbreitung der transienten Hautflora zu verhindern, ohne die rezidente Hautflora zu berücksichtigen. Die ‚hygienische Händewaschung‘ hingegen beinhaltet die Verwendung von Wasser und dem Produkt. Ein Hauptunterschied zwischen den beiden Verfahren ist, dass mit der hygienischen Händedesinfektion das Risiko der Verbreitung von Mikroorganismen in die Umgebung und die Rekontamination der Hände mit Mikroorganismen, die im Leitungswasser enthalten sind, minimiert wird.

Die ‚chirurgische Händedesinfektion‘ ist ein präoperatives Verfahren, bei dem das Produkt, ohne Zusatz von Wasser, auf den Händen verrieben wird. Das Produkt wendet sich hier sowohl gegen die transiente als auch die rezidente Hautflora, um eine Übertragung jeglicher Mikroorganismen in die chirurgische Wunde zu verhindern. Bei der ‚chirurgischen Händewaschung‘ ist wiederum die Verwendung von Wasser vorgesehen.

Als Testorganismen wurden *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus hirae* und *Staphylococcus aureus* ausgewählt. Die Chemoresistenz dieser ATCC-Stämme spiegelt auch in etwa die Chemoresistenz verschiedener klinischer Isolate wider [4].

Für die hygienische Händedesinfektion ist eine 5 log-Reduktion der Lebendkeimzahl der Testorganismen gefordert; Präparationen für die desinfizierende hygienische Händewaschung müssen mindestens eine 3 log-Reduktion nachweisen. Diese Anforderung muss innerhalb von 1 min erfüllt werden. Es muss zusätzlich eine Einwirkzeit von 30 s getestet werden, falls vom Hersteller kürzere Einwirkzeiten als 1 min vorgesehen sind (s. Tab. 2).

Indikationen	geforderte Reduktion	vom Hersteller empfohlene Einwirkzeit	zu testende Einwirkzeit
hyg. Händewaschung	≥ 3 log	1 min < 1 min	1 min 1 min, 30 s
hyg. Händedesinfektion	≥ 5 log	1 min < 1 min	1 min 1 min, 30 s
chirurg. Händewaschung	≥ 3 log	5 min < 5 min	5 min 5 min und 1, 2, 3 und/ oder 4 min
chirurg. Händedesinfektion	≥ 5 log	5 min < 5 min	5 min 5 min und 1, 2, 3 und/ oder 4 min

Tab. 2: Phase 2/Stufe 1 Suspensionsversuch – Anforderungen an die Reduktion der Testorganismen und Einwirkzeiten (Bakterizidie bzw. Fungizidie)

Präparationen, welche für die chirurgische Händedesinfektion Anwendung finden, müssen mindestens eine 5 log-Reduktion der Lebendkeimzahl der Testorganismen produzieren; bei Produkten für die chirurgische Händewaschung genügt eine Reduktion um mindestens 3 log-Stufen. Diese Anforderung muss innerhalb von 5 min erfüllt werden. Zusätzlich müssen eine oder mehrere Einwirkzeiten (wahlweise 1, 2, 3 und/oder 4 min) getestet werden, falls der Hersteller kürzere Einwirkzeiten als 5 min nennt (s. Tab. 2). Produkte, welche noch kürzer als 3 min angewendet werden sollen, werden von diesem Standard nicht erfasst.

Solche Produkte, die den Anforderungen für die hygienische Händedesinfektion und desinfizierende hygienische Händewaschung erfüllen und zusätzlich für die chirurgische Händedesinfektion angewendet werden können, müssen nicht nochmals mit diesen Phase 2/Stufe 1-Versuch getestet werden. Entsprechend müssen solche Produkte, die nur für die chirurgische Händedesinfektion eingesetzt werden, nicht nach den Kriterien für die hygienische Händedesinfektion bzw. -waschung getestet werden.

Phase 2/Stufe 1 – Fungizidie

Diese Prüfvorschrift befindet sich noch im Entwurfstadium. Im Prinzip entspricht sie jedoch der Norm zur Bakterizidie-Prüfung, d. h. die Anforderungen an die Reduktion der Lebendkeimzahl des Testorganismus – *C. albicans* – entsprechen den oben genannten (3 log-Reduktion für die hygienische bzw. chirurgische Händewaschung und 5 log-Reduktion für die hygienische bzw. chirurgische Händedesinfektion) (s. Tab. 2).

Phase 2/Stufe 1 – Viruzidie

Für die Prüfung von Produkten für die Händehygiene sind in dieser Pränorm als Testorganismen das *Poliovirus* und das *Adenovirus* vorgesehen. Das Poliovirus ist als Stellvertreter für die große Gruppe der nicht umhüllten Picornaviren ausgewählt worden. Zu diesen mehr als 100 klinisch relevanten Virustypen gehören z. B. *Coxsackie A* und *B*, *ECHO* und das *Hepatitis Virus A*. Diese Gruppe besitzt eine hohe Resistenz gegenüber Chemikalien, ist säurestabil und wird von den meisten Detergентien oder quaternären Ammoniumverbindungen kaum angegriffen.

Als Einwirkzeiten sind hier 1 min bzw. 30 s (falls vom Hersteller kürzere Einwirkzeiten als 1 min empfohlen werden) vorgesehen. Der Test gilt als bestanden, wenn das zu prüfende Präparat eine Reduktion der Infektiösität der Testviren um 4 log-Stufen produziert [7].

Phase 2/Stufe 2 – desinfizierende hygienische Händewaschung / hygienische Händedesinfektion

Im Phase 2/Stufe 2-Test für die desinfizierende hygienische Händewaschung (EN 1499) [8] unterziehen sich 12–15 Probanden einem simulierten Praxisversuch, indem sie jeweils eine Händewaschung mit dem zu prüfenden Präparat und eine Referenzhändewaschung durchführen. Hierzu werden sie nach Zufallskriterien in zwei Gruppen unterteilt. Während die eine Gruppe die Händewaschung mit dem Prüfprodukt durchführt, wäscht die andere Gruppe die Hände mit dem Referenzprodukt (nicht-antimikrobielle Flüssigseife). In einem zweiten Durchgang tauschen die Gruppen die Produkte.

Das Verfahren für die hygienische Händedesinfektion (EN 1500) [9] wird gleichermaßen, jedoch ohne Verwendung von Wasser, durchgeführt. Als Referenzprodukt wird Propan-2-ol (60 Vol.%) verwendet.

In beiden Verfahren werden die Hände der Probanden vorbereitend gewaschen, um die normale transiente Hautflora zu beseitigen. Dann werden die Hände mit einer *E. coli* K12-Lösung kontaminiert, an der Luft getrocknet und die Vorwerte bestimmt, indem die Fingerkuppen in eine Nährlösung getaucht und ausgeknetet werden. Aus dieser Lösung wird die Lebendkeimzahl bestimmt. Anschließend wird – ohne erneute Kontamination – das Prüf- oder Referenzverfahren angewendet. Zum Abschluss werden die Finger erneut in Nährlösung ausgeknetet und die Anzahl der verbliebenen abgegebenen Lebendkeimzahl bestimmt.

Produkte für die hygienische Händewaschung haben den Test bestanden, wenn die durchschnittliche Reduktion der Testorganismen nach der Behandlung mit dem Prüfprodukt statistisch signifikant größer ist als die mit der Referenzseife erreichte. Produkte für die hygienische Händedesinfektion haben die Anforderungen erfüllt, wenn die durchschnittliche Reduktion der Testorganismen nach der Behandlung mit dem Prüfprodukt statistisch nicht signifikant kleiner ist als die mit den Referenzalkohol erreichte. Die intralaborielle Reproduzierbarkeit dieser beiden Praxisversuche wurde in einer vergleichenden Studie eindrucksvoll dargestellt [3].

Phase 2/Stufe 2 – chirurgische Händewaschung / chirurgische Händedesinfektion

Die prEN 12791 [10] „chirurgische Hände-Desinfektionsmittel“ kombiniert die Testprozedur für Produkte sowohl für die chirurgische Händewaschung als auch für die chirurgische Händedesinfektion. Die „chirurgische Händedesinfektion“ ist in dieser Norm definiert als präoperatives Verfahren mit einem Produkt, welches gegen die gesamte mikrobielle Flora (sowohl transient als auch resident) der Hände gerichtet ist, um eine Übertragung von Mikroorganismen in die chirurgische Wunde zu verhindern, unabhängig davon, ob dieses Verfahren das Waschen mit dem Produkt oder das Verreiben des Produktes oder eventuell eine Kombination beider Verfahren beinhaltet.

Bei diesem Verfahren werden ebenfalls vorbereitend die Hände gewaschen, um transiente Flora oder Fremdmaterial zu beseitigen, welche das Ergebnis verfälschen könnten. Anschließend wird die Lebendkeimzahl an den Fingerkuppen a) vor der Behandlung, b) direkt nach der Behandlung mit dem Prüfprodukt bzw. dem Referenzprodukt (= Sofortwirkung) und c) 3 h nach der Behandlung (= Langzeitwirkung) bestimmt.

Die 20 Probanden dürfen, beginnend ca. eine Woche vor den Untersuchungen, keine antimikrobiellen Substanzen, z. B. medizinische Seife oder Handcreme, verwenden, um eine möglichst unbeeinflusste Hautflora zu garantieren. In einem ersten Durchgang verwendet wiederum eine zufällig bestimmte Gruppe das Prüfprodukt, die andere Gruppe das Referenzprodukt Propan-1-ol (60 Vol.-%). Der Wechsel der Gruppen darf erst nach mindestens einer Woche erfolgen, wenn sich die normale Hautflora der Probanden wieder hergestellt hat.

Die Vorwerte werden an beiden Händen, die Nachwerte für die Sofortwirkung an der einen Hand und die Nachwerte für die Langzeitwirkung an der anderen Hand bestimmt, die während der 3 h durch einen chirurgischen Handschuh geschützt wurde.

Produkte für die chirurgische Händewaschung bzw. Händedesinfektion haben diesen Test bestanden, wenn die durchschnittliche Reduktion der Testorganismen (sofort und nach 3 h) nach der Behandlung mit dem Prüfprodukt statistisch nicht signifikant niedriger ist als die mit dem Referenzprodukt erreichte.

Phase 3 – Feldversuche unter Praxisbedingungen

Diese Versuche könnten z. B. mittels klinischer Studien durchgeführt werden. Zurzeit jedoch sind noch keine derartigen Versuchsanleitungen erhältlich.

Literatur

1. EN 1040: 1997 Chemische Desinfektionsmittel und Antisepika – Bakterizide Wirkung (Basistest) – Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 1)
2. EN 1275: 1997 Chemische Desinfektionsmittel und Antisepika – Fungizide Wirkung (Basistest) – Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 1)
3. Kampf G, Ostermeyer C (2002) Intralaboratory reproducibility of the hand hygiene reference procedures of EN 1499 (hygienic handwash) and EN 1500 (hygienic hand disinfection). *J. Hosp. Infect.* 52: im Druck.
4. Payne DN, Babb JR, Bradley CR (1999) An evaluation of the suitability of the European suspension test to reflect in vitro activity of antiseptics against clinically significant organisms. *Lett. Appl. Microbiol.* 28: 7-12.
5. prEN 12054: 2001 Chemische Desinfektionsmittel und Antisepika – Quantitativer Suspensionsver- such zur Prüfung der bakteriziden Wirkung für Produkte für die hygienische und chirurgische Händedesinfektion und Händewaschung in der Humanmedizin – Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 2/Stufe 1)
6. prEN (WI 39): 2001 Chemische Desinfektionsmittel und Antisepika – Quantitativer Suspensionsver- such zur Prüfung der fungiziden Wirkung für Produkte für die hygienische und chirurgische Händedesinfektion und Händewaschung in der Humanmedizin – Prüfverfahren und Anforderungen (Pha- se 2/Stufe 1)
7. prEN 14476: 2002 Chemische Desinfektionsmittel und Antisepika – Quantitativer Suspensionsver- such auf Viruzidie für in der Humanmedizin verwendete chemische Desinfektionsmittel und Anti- septika – Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 2/Stufe 1)
8. EN 1499: 1997 Chemische Desinfektionsmittel und Antisepika – Desinfizierende Händewaschung – Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 2/Stufe 2)
9. EN 1500: 1997 Chemische Desinfektionsmittel und Antisepika – Hygienische Händedesinfektion – Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 2/Stufe 2)
10. prEN 12791: 2001 Chemische Desinfektionsmittel und Antisepika – Chirurgische Händedesinfek- tionsmittel – Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 2/Stufe 2)

M. RUDOLF, G. KAMPF

Alkohole

Alkohole sind Derivate der Kohlenwasserstoffe, bei denen ein Wasserstoff-Atom (–H) durch eine Hydroxy-Gruppe (–OH) ersetzt ist. Die allgemeine Formel der Alkohole lautet:



R stellt einen Kohlenwasserstoffrest dar. Die Hydroxy-Gruppe ist eine sogenannte funktionelle Gruppe und verleiht einer organischen Verbindung die charakteristischen chemischen und physikalischen Eigenschaften eines Alkohols.

Je nach Anzahl der OH-Gruppen spricht man von ein-, zwei-, drei- oder mehrwertigen Alkoholen (Abb. 1).

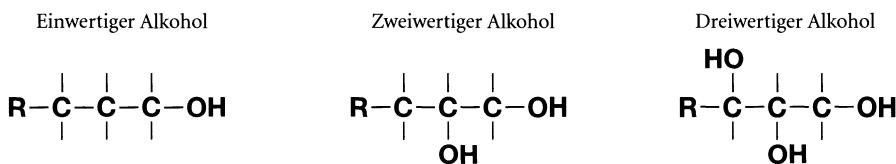
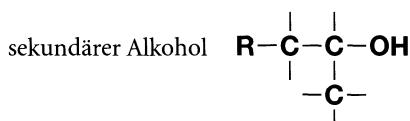
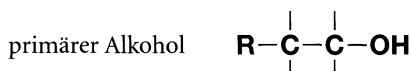


Abb. 1: Schematische Darstellung von ein-, zwei- und dreiwertigen Alkoholen.

In der Händehygiene sind die mehrwertigen Alkohole von untergeordneter Bedeutung und werden daher im weiteren Verlauf nicht näher betrachtet. Bei den einwertigen Alkoholen unterscheidet man je nach Anzahl der weiteren Kohlenstoff-Atome, die an das C-Atom mit der OH-Gruppe gebunden sind, und zwar primäre, sekundäre und tertiäre Alkohole (Abb. 2).



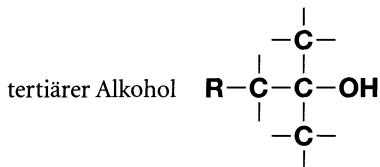


Abb. 2: Schematische Darstellung von primären, sekundären und tertiären Alkoholen.

Für die Händehygiene sind aufgrund ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften ausschließlich Ethanol, 1-Propanol (Synonyme: n-Propanol, Propan-1-ol) und 2-Propanol (Synonyme: iso-Propanol, Isopropylalkohol, Propan-2-ol) von Bedeutung (Abb. 3). Alle anderen Alkohole spielen eine untergeordnete Rolle.

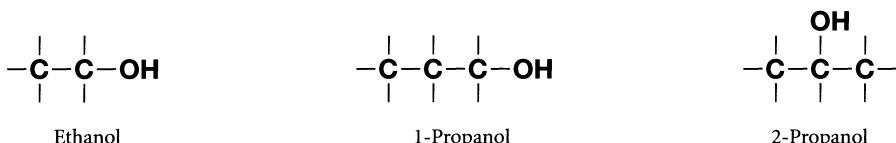


Abb. 3: Schematische Darstellung von Ethanol, 1-Propanol und 2-Propanol

Für die Darstellung von Alkoholen gibt es heutzutage verschiedene großtechnische Verfahren. Die alkoholische Gärung und die Hydratisierung von Oleofinen haben für die Gewinnung von Alkoholen die größte Bedeutung.

Physikalische und chemische Eigenschaften

Die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Alkohole werden hauptsächlich von der Hydroxy-Gruppe und der Länge der Kohlenwasserstoffkette bestimmt. Die Länge der Kohlenwasserstoffkette ist verantwortlich für die unterschiedlichen Eigenschaften der Alkohole. Mit zunehmender Kettenlänge der Alkohole steigt die Lipophilie (Fettlöslichkeit) und nicht die Hydrophilie (Wasserlöslichkeit). So sind Alkohole mit einer Kettenlänge mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen (Propanole) mit Wasser unbegrenzt mischbar, bei längeren Ketten nimmt die Mischbarkeit ab. Daher gibt es ausschließlich Hände-Desinfektionsmittel, die als Hauptwirkstoff Ethanol, 1-Propanol, 2-Propanol oder ein Gemisch der genannten Alkohole aufweisen. Die Hydrophilie und die Lipophilie von Verbindungen können quantitativ als logarithmischer Verteilungskoeffizient ($\log P$) in Systemen wie Octanol/Wasser oder Diethylether/Wasser beschrieben werden (Tab. 1).

Die Konzentration der Alkohole wird meistens in Gewichtsprozent (w/w) oder Volumenprozent (v/v) angegeben. Die Umrechnung von Volumenprozent in Gewichtsprozent erfolgt durch ihre Multiplikation mit der Dichte. Bei dem Mischen von Alkoholen mit Wasser tritt eine Volumenkontraktion ein, die bei Ethanol am größten ausgeprägt ist. Die Volumenkontraktion beschreibt das physikalische Phänomen, dass ein Mischvorgang von 50 ml Alkohol und 50 ml Wasser keine

Alkohol	Molmasse	Dichte	Siedepunkt (°C)	Schmelzpunkt (°C)	Löslichkeit in Wasser bei 20°C (g/100 g Wasser)	Verteilungskoeffizient Log P
Methanol	32,04	0,7910	64,7	-98	Unbegrenzt	
Ethanol	46,07	0,7893	78,4	-117	Unbegrenzt	-0,58 (1) -0,32 (2)
1-Propanol	60,10	0,8035	97,2	-127	Unbegrenzt	0,34 (1) 0,28 (2)
2-Propanol	60,10	0,7850	82,0	-89	Unbegrenzt	-0,19 (1)
1-Butanol	74,12	0,8100	117,0	-89	7,7	0,89 (1)
1-Octanol	130,23	0,8270	195	-16	n.b.	n.b.

Tab. 1: Ausgewählte physikalische Daten verschiedener Alkohole; n.b.: nicht bekannt; (1) = Octanol/Wasser; (2) = Diethylether/Wasser.

Gesamtmenge von 100 ml ergeben. Hierdurch werden die Umrechnungsergebnisse von Volumenprozent zu Gewichtsprozent „verfälscht“ (Tab. 2). Um Missverständnisse zu vermeiden, empfiehlt sich die Angabe der Alkoholmenge von Lösungen in Gewichtsprozent (w/w).

Volumenprozent	Gewichtsprozent		
	Ethanol	1-Propanol	2-Propanol
30	23,7	24,0	23,7
40	33,4	34,0	33,5
50	42,6	43,4	43,0
60	52,1	53,9	53,7
70	62,6	63,5	62,8
80	73,4	74,5	73,5
90	85,8	86,0	86,0
95	92,5	93,0	92,8
100	100	100	100

Tab. 2: Umrechnung von Volumenprozent in Gewichtsprozent für wässrige ethanolische, 1-propanolische und 2-propanolische Lösungen bei 20°C.

Alkohole sind im allgemeinen leicht entflammbare oder brennbare Flüssigkeiten. Besonders die kurzkettigen Alkohole wie Methanol, Ethanol, 1- und 2-Propanol sowie tert.-Butanol besitzen einen Flammpunkt $\leq 15^{\circ}\text{C}$. Daher müssen bei dem Umgang mit Alkoholen strikte Sicherheitsregeln beachtet werden. Die Rahmenbedingungen für einen unfallfreien Umgang mit Alkoholen bezüglich Herstellung, Lagerung und Transport finden sich daher in nationalen und internationalen

Verordnungen wieder. Einige sicherheitsrelevante Daten sind in Tab. 3 wieder-gegeben.

Alkohol	Flammpunkt (°C)	Dampfdruck (hPa) ^a	Explosions-grenzen	Zünd-temperatur (°C)	Geruchs-schwelle (ppm)
Methanol	11	128	6,0–36,0	385	5
Ethanol	13	59	3,3–19,0	363	10
1-Propanol	15	19	2,2–13,7	410	30
2-Propanol	12	43	2,0–12,7	399	40
1-Octanol	81	0,3	0,8	270	nicht bekannt

Tab. 3: Sicherheitsdaten verschiedener Alkohole; ^a gemessen bei 20 °C. Flammpunkt: Bezeichnung für die niedrigste Temperatur, bei der sich aus einer Flüssigkeit Dämpfe in solchen Mengen entwickeln, dass sie mit der über dem Flüssigkeitsspiegel stehenden Luft ein durch Fremdentzündung entflammbarer Gemisch ergeben. Dampfdruck: Bezeichnung für denjenigen Druck, den der Dampf einer Flüssigkeit in einem abgeschlossenen Behälter auf die ihn umschließenden Wände ausübt. Explosionsgrenzen: Untere und obere Grenzkonzentration eines brennbaren Gases in Mischung mit Luft, zwischen denen das Gas-Luft-Gemisch durch Erhitzen oder Funken zur Explosion gebracht werden kann. Zündtemperatur: Bezeichnung für diejenige Temperatur, bei der Stoffe an heißen Körpern Selbstentzündung zeigen. Geruchsschwelle: Konzentration eines Stoffes, bei welcher der Geruch gerade noch wahrgenommen wird.

In der Literatur gibt es unterschiedliche Angaben zu den Flammpunkten, die auf unterschiedliche Qualitäten von Alkoholen und auf unterschiedliche Messvorrich-tungen zurückzuführen ist. Allgemein steigen die Flammpunkte mit zunehmender Molmasse. Im Handel erhältliche alkoholische Desinfektionslösungen müssen hin-sichtlich des Flammpunktes geprüft worden sein. Aus sicherheitstechnischen Grün-den bei der Lagerung weisen viele im Handel erhältlichen Präparate einen Flamm-punkt über 21°C auf.

Wechselwirkungen mit anderen Inhaltsstoffen

Bislang sind für die 3 gängigen Alkohole Ethanol, 1-Propanol und 2-Propanol keine Wechselwirkungen mit anderen Inhaltsstoffen beschrieben worden.

Arzneibuchlistungen und Einsatzgebiete

Die pharmazeutische Qualität von Ethanol (99 %, v/v) und 2-Propanol ist in der europäischen Pharmacopoeia beschrieben [4]. Weiterhin sind Ethanol und 2-Propanol in den USA zu Desinfektionszwecken von der Food and Drug Administration (FDA) als sicher bewertet und als antimikrobieller Wirkstoff zugelassen worden [10].

Wirkspektrum

Die antimikrobielle Aktivität der Alkohole wird entscheidend von der chemischen Struktur bestimmt. Ebenso variieren Eigenschaften wie Wasserlöslichkeit, Lipophilie, Oberflächenspannung, Lösungsvermögen und Proteindenaturierungsvermögen in Abhängigkeit von der chemischen Struktur.

Einen entscheidenden Einfluss übt die Kohlenwasserstoffkette auf die Wirksamkeit aus. Sowohl die Länge der Alkylkette als auch die Verknüpfung der Kohlenwasserstoffe innerhalb der Kette sind bestimmende Faktoren.

Die antibakterielle Wirksamkeit steigt mit zunehmender Kettenlänge und erreicht bei einer Länge von 6 Kohlenstoff-Atomen (C-Atomen) ein Maximum. Eine weitere Verlängerung der Kette führt zu einer Abnahme der antibakteriellen Wirksamkeit [122]. Da Alkohole aber nur bis zu einer Kettenlänge von 3 C-Atomen mit Wasser unbegrenzt mischbar sind, spielen Alkohole mit einer längeren Kettenlänge nur eine untergeordnete Rolle in der Händehygiene, auch wenn sie eine höhere antibakterielle Wirksamkeit aufweisen.

Die antimikrobielle Aktivität ist außerdem von der unterschiedlichen Verknüpfung der C-Atome abhängig. Allgemein sind bei gleicher Anzahl der C-Atome n-Alkohole wirksamer als sec.-Alkohole, die wiederum wirksamer als tert.-Alkohole sind [103].

Eine ausführliche Untersuchung über den Zusammenhang zwischen Struktur und antimikrobieller Wirksamkeit findet sich im Review von Franke und Kramer [34] wieder. Weitere hilfreiche Übersichten zu diesem speziellen Thema sind die Veröffentlichungen von Ali et al. [1] und Heeg et al. [50].

Alle drei am häufigsten verwendeten Alkohole (Ethanol, 1-Propanol und 2-Propanol) sind in Konzentrationen zwischen 60 % und 95 % schnell wirksam gegenüber Bakterien [79], Mykobakterien, antibiotikaresistenten Bakterien, Pilzen und behüllten Viren (Tab. 4 und 5; s. Seite 79 bzw. 81). Präparate mit niedrigerer Alkoholkonzentration, wie beispielsweise zahlreiche Gele, sind signifikant schlechter wirksam als vergleichbare flüssige Hände-Desinfektionsmittel [71, 96]. Bislang ist eine den flüssigen Präparaten gegenüber vergleichbare Wirkung nur selten von Gelen erfüllt worden [65]. Gegenüber unbehüllten Viren ist nur Ethanol in sehr hoher Konzentration (z. B. 95 %) ausreichend wirksam, jedoch muss hier oft eine längere Einwirkzeit in Kauf genommen werden, die über die 30 s der hygienischen Händedesinfektion hinausgeht [65, 137]. Propanole sind gegenüber den unbehüllten Viren nicht umfassend wirksam, in der Regel jedoch gegenüber dem Rotavirus innerhalb von 30 s. Bakterielle Sporen werden von Alkoholen aufgrund ihrer natürlichen Resistenz nicht ausreichend abgetötet. Auch gegenüber Prionen ist keine ausreichende Inaktivierung zu erwarten.

Resistenzen

Alkohole weisen einen unspezifischen Wirkmechanismus auf. Deshalb wurden bei Bakterien, wie z.B. MRSA oder VRE, bislang keine Resistzenzen gegenüber Alkohol gefunden [62–64]. Gegenüber bakteriellen Sporen liegt eine natürliche Resistenz vor, die seit mehr als 100 Jahren bekannt ist [33, 47].

Wirkungsmechanismus

Im Gegensatz zu den Antibiotikawirkstoffen weisen Alkohole, wie die meisten Desinfektionswirkstoffe, einen unspezifischen Wirkmechanismus auf [105], vor allem Proteindenaturierung bzw. -koagulation [60]. Damit gehen Zelllysis und Beeinflussung des Zellmetabolismus einher [88]. Wasserfreier, reiner Alkohol ist in Bezug auf die Proteindenaturierung nicht so effektiv wie hochprozentige Alkohol-Wasser-Gemische. Dies mag als Erklärung dafür dienen, dass reiner Alkohol eine geringere bakterizide Wirkung aufweist als Alkohol-Wasser-Gemische.

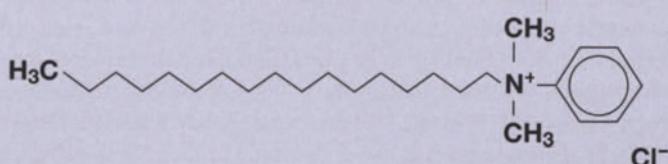
Der Hauptangriffsort der Alkohole ist die Zellmembran. Dadurch wird eine Zerstörung der Zellmembranproteine durch Denaturierung hervorgerufen [59, 95]. Hieraus resultiert eine Zelllysis und der Ausfluss von zellulären Bestandteilen. Eine Denaturierung von Nucleoproteinen scheint nicht vonstatten zu gehen [118]. Die Koagulation von Enzymen führt zu einem Verlust der zellulären Aktivität. Sowohl für Ethanol als auch für 2-Propanol wurde eine Denaturierung bakterieller Hydrogenasen in *E. coli* nachgewiesen, wobei sich Ethanol effektiver als 2-Propanol erwies [121].

Andere Studien legen eine Beeinflussung von spezifischen zellulären Mechanismen nahe, z.B. eine konzentrationsabhängige Inhibition bzw. vollständige Inaktivierung der Cholinesterase-Aktivität [129]. Weiterhin konnte für Ethanol eine Beeinflussung der DNA, RNA und Proteinsynthese in *E. coli* nachgewiesen werden [105].

Benzalkoniumchlorid

Benzalkoniumchlorid (BAC) zählt zu den Quaternären Ammoniumverbindungen (QAV) und wird durch folgende chemische Struktur charakterisiert (Abb. 4):

Abb. 4: Chemische Struktur von Benzalkoniumchlorid



Andere Bezeichnungen sind N-Alkyl-N,N-dimethyl-benzylammoniumchlorid, Myristylalkoniumchlorid, Stearalkoniumchlorid oder Alkyl-(C₈-C₁₈)-dimethyl-benzylammoniumchlorid. Bezeichnend für das Benzalkoniumchlorid ist die lange Alkylkette. Sie besteht aus geradzahligen Gliedern (C₂, C₄, ...) mit 8–18 Kohlenstoffatomen und entspricht in der Verteilung der Kettenlänge der Kokosfettsäure mit etwa 50 % C₁₂-Anteil. Daher handelt es sich bei BAC um ein Gemisch von Alkyl-dimethyl-benzylammoniumchloriden, deren Alkylanteil aus C₈- bis C₁₈-Ketten besteht. Nach dem Deutschen Arzneibuch (DAB 10) muss Benzalkoniumchlorid mindestens 95 % und darf höchstens 104 % Alkyl-dimethyl-benzylammoniumchlorid enthalten.

Die antimikrobiellen und oberflächenaktiven Eigenschaften des Benzalkoniumchlorides wurden zum ersten Mal 1935 von G. Dogmak beschrieben [32]. Der Handelsname für die derzeitigen Produkte war „Zephrin Chloride“. Seither fungiert es als Leitsubstanz für die Klasse der Quaternären Ammoniumverbindungen.

Physikalische und chemische Eigenschaften

Als Reinstoff liegt Benzalkoniumchlorid als ein weißes bis gelblichweißes, amorphes Pulver vor. Es ist nahezu geruchlos und hygroskopisch. BAC wird häufig auch als 50 %ige klare wässrige Lösung vertrieben. Die Wirkstofflösung ist nahezu farblos und praktisch geruchlos.

Benzalkoniumchlorid ist in jedem Verhältnis mit Wasser mischbar. Ebenso lässt es sich gut in allen niederen Alkoholen und Ketonen lösen.

Wechselwirkungen mit anderen Inhaltsstoffen

Aufgrund der chemischen Struktur (positiv geladenes Stickstoff-Atom) besitzt Benzalkoniumchlorid eine gute Verträglichkeit mit nichtionischen und kationischen Detergenzien. Weiterhin ist eine Kompatibilität mit Natriumsulfat, Natriumcarbonat, Natriumacetat, Harnstoff, Hydroxy- und Methylcellulosen gegeben [31].

Wie alle anderen QAV ist Benzalkoniumchlorid nicht mit anionischen Verbindungen kompatibel. Diese Inkompatibilität umfasst sowohl anorganische als auch organische Anionen.

Es sollte nicht mit stark oxidierenden Reagenzien wie Hypochloriten, Salpetersäure oder Perchlorationen zusammengebracht werden, da diese Substanzen die chemische Struktur des Benzalkoniumchlorids angreifen und verändern können [134].

Des Weiteren bestehen, wie bei allen positiv geladenen Wirkstoffen, Unverträglichkeiten mit biologischen Materialien, die negativ geladene Gruppen besitzen, wie zum Beispiel Proteine. Diese Verbindungen sind in der Lage, die antimikrobielle Wirksamkeit zu vermindern.

Benzalkoniumchlorid besitzt ein starkes Adsorptionsverhalten gegenüber der menschlichen Haut oder Membranfiltern.

Arzneibuchlistungen und Einsatzgebiete

Benzalkoniumchlorid ist schon seit Jahren als Konservierungsmittel und antimikrobieller Wirkstoff bekannt. So wurde es schon 1949 in die amerikanische United States Pharmacopoeia aufgenommen. Ebenso sind Monographien in der Britischen Pharmacopoeia [3] und der Europäischen Pharmacopoeia vorhanden [4].

In der Europäischen Union ist Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel für Kosmetika bis zu einer Höchstgrenze von 0,1 % zugelassen [31]. In der Schweiz darf es zu Konservierungszwecken von Kosmetika eingesetzt werden [31]. Bei Produkten, die mit Schleimhäuten in Berührung kommen, liegt die zulässige

Konzentration bei 0,25% (m/m). Bei Produkten, die auf der Haut verbleiben bei 2 %.

In Japan darf es bis zu einer Konzentration von 0,05 % zur Konservierung von Kosmetika eingesetzt werden [31].

Wirkspektrum

In niedriger Konzentration (< 0,05 %) verfügt Benzalkoniumchlorid über eine bakteriostatische Wirkung, ab ca. 0,1 % ist die Wirkung bakterizid [114]. Auch gegenüber antibiotikaresistenten Bakterien ist eine vergleichbare Wirksamkeit vorhanden. Darüber hinaus ist BAC ab 0,1 % wirksam gegenüber Hefepilzen und Dermatophyten, jedoch nicht umfassend gegenüber Schimmelpilzen. Gegenüber bakteriellen Sporen ist keine ausreichende Wirksamkeit vorhanden. Ob BAC auch gegenüber Mykobakterien, Prionen bzw. den humanmedizinisch relevanten Viren wirksam ist, kann nicht abschließend beurteilt werden (Tab. 4; s. Seite 79).

Resistenzen

Resistenzen gegenüber BAC sind eine Ausnahme. So wurden beispielsweise aus Nahrungsmitteln bis zu 1,5% von Isolaten identifiziert, die gegenüber Benzalkoniumchlorid als resistent eingestuft wurden. Kreuzresistenzen wurden unter diesen Isolaten gegenüber Antibiotika und Chlorhexidin gefunden [77, 115, 116]. Bei BAC-adaptierten *P. aeruginosa* wurden keine Kreuzresistenzen gegenüber Chlorhexidin bzw. Triclosan nachgewiesen [83]. Wahrscheinlich wird diese seltene Resistenz bei Benzalkoniumchlorid über eine Pumpe in der Zellwand vermittelt [111]. Insbesondere bei BAC hängt die Empfindlichkeit des Bakteriums auch von dem Stadium der Vermehrungsphase ab [85].

Wirkungsmechanismen

Die Wirkungsweise und der Wirkungsmechanismus von Benzalkoniumchlorid ist mit anderen QAV vergleichbar.

QAV gehören zu den membranaktiven Wirkstoffen [54]. Sie entfalten ihre Wirksamkeit sowohl an der äußeren Zellmembran als auch an der inneren Zytoplasmamembran [52]. Zumindest bei gramnegativen Bakterien zerstören QAV die äußere Zellmembran und beschleunigen somit die eigene Aufnahme [88].

Obwohl der Wirkmechanismus noch nicht komplett oder im Detail publiziert wurde, gibt es bestimmte Wirkungsweisen, die allgemein anerkannt sind [35, 56]. Ein erstmals von Salton beschriebener Wirkmechanismus lässt sich im Einzelnen folgendermaßen darstellen [107]:

- Adsorption und Penetration der QAV in die äußere Zellmembran
- Reaktionen mit verschiedenen Bestandteilen (Lipide, Proteine) der Membran und daraus resultierende Desorientierung der Membran

Wirkstoff	Bakterien			Pilze			Prionen	
	Allgemein bakterizid	Myko-bakterizid	Sporizid	MRSA	VRE	Fungizid Hefepilze	Dermato-phyten	Fungizid Schimmel-pilze
Ethanol (60–98%)	+++	++	–	+++	+++	+++	++	++
1-Propanol (60–80%)	+++	++	–	+++	+++	++	++	–
2-Propanol (60–85%)	+++	++	–	+++	+++	++	++	–
Chlorhexidin* (4%)	++	+	–	+	(+)	++	+	(+)
Triclosan (1%)	++	+	–	++	+	+	+	(+)
Polyhexanid (0,2%)	++	n.b.	n.b.	++	++	(+)	n.b.	n.b.
Iod (1–1,3%)	++	++	+	++	++	+++	++	+
Mecestronium Etilsulfat (0,2%)	++	n.b.	n.b.	++	++	++	n.b.	n.b.
Benzalkoniumchlorid (0,1–0,3%)	+	+	–	+	+	+	+	(+)
Phenoxyethanol (2%)	+	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	+	n.b.	n.b.

Tab. 4: Bewertung der Wirksamkeit verschiedener Wirkstoffe aus Präparaten zur Händehygiene gegenüber verschiedenen Gruppen von Mikroorganismen (außer Viren).

* Wirksamkeitsbelege liegen oft ohne eine nachgewiesene Neutralisierung vor. Hemmphänomene sind bei Chlorhexidin bekannt und können eine erheblichen Einfluss auf die Ergebnisse haben.

+++ umfassend und sehr schnell wirksam (15–30 Sekunden)

++ umfassend und schnell wirksam (bis 2 Minuten)

umfassend und langsam wirksam (> 2 Minuten)

(+) nicht umfassend wirksam

– nicht wirksam

n.b. nicht bekannt

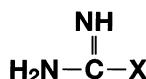
- Austritt von niedermolekularen intrazellulären Bestandteilen aus der Zelle
- „Degradation“ von Proteinen und Nukleinsäuren
- Lysis der Zellwand

Das pH-Optimum für die Wirksamkeit liegt zwischen 4 und 10. Die Wirksamkeit nimmt bei steigendem pH-Wert zu. Bei pH-Werten über 10 und unter 4 ist eine starke Abnahme der antimikrobiellen Wirksamkeit zu beobachten. Die Aktivität kann auch durch sehr hartes Wasser gemindert werden,

Wertvolle Informationen über die Selektivität des Wirkmechanismus an den Zellmembranen konnte durch Studien an Protoplasten und Speroplasten gesammelt werden [52, 67]. So reagieren QAV mit den Phospholipid-Bestandteilen der Zytoplasmamembran. Dabei rufen sie eine Desorientierung der Membran hervor, die letztendlich durch osmotischen Stress lysiert wird [19].

■ Chlorhexidin

Chlorhexidin wird der allgemeinen Stoffklasse der Guanidine zugerechnet, die durch folgende chemische Struktur charakterisiert ist (Abb. 5):



X = NH₂- bzw. NH-Kohlenwasserstoff-Kette

Abb. 5: Allgemeine chemische Strukturformel von Guanidinverbindungen

Chlorhexidin wurde in den Laboratorien der Firma ICI Ltd. (England) im Zuge eines breit angelegten Wirkstoffscreenings für Antimalariamittel in den 50iger Jahren zum ersten Mal synthetisiert [28].

Physikalische und chemische Eigenschaften

Die korrekte chemische Bezeichnung von Chlorhexidin lautet 2,4,11,13-Tetraazatetradecanediamide-N,N'-bis-(4-chlorphenyl)-3,12-diimino-(9Cl) und ist durch folgende chemische Struktur charakterisiert (Abb. 6):

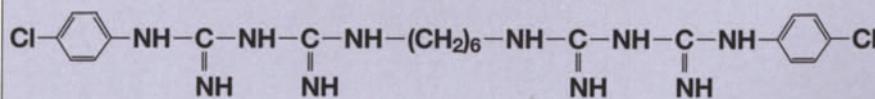


Abb. 6: Strukturformel von Chlorhexidin

Wirkstoff und Konzentration	Behüllte Viren				Unbehüllte Viren							
	Herpes simplex Typ 1	Herpes simplex Typ 2	Vaccinia-virus	BVDV*	HIV	HBV**	Rotavirus	Norwalk / Norwalk-like Virus	Papova-virus	Polio-virus***	Adeno-virus***	HAV
Ethanol (60–80%)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	+	+	+
Ethanol (95%)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	++	++	+
1-Propanol (60–80%)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	–	–	–	–	n.b.
2-Propanol (60–85%)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	–	–	–	–	n.b.
Chlorhexidin (4%)	++	++	n.b.	n.b.	+++	+	n.b.	–	–	–	–	n.b.

Tab. 5: Bewertung der viruziden Wirksamkeit verschiedener Wirkstoffe aus Präparaten zur Händehygiene.

* Surrogatvirus für HCV

** Antigenest

*** Prüfviren nach dem europäischen Normentwurf Viruzidie (prEN 14467)

+++ umfassend und sehr schnell wirksam (15 – 30 Sekunden)

++ umfassend und schnell wirksam (bis 2 Minuten)

+ umfassend und langsam wirksam (> 2 Minuten)

(+) nicht umfassend wirksam

– nicht wirksam

n.b. nicht bekannt

Andere Synonyma sind 1,1'-Hexamethylenbis(5-(4-chlorphenyl)-biguanid) und 1,6-Bis(5-(4-chlorphenyl)biguanido)-hexan.

In der Stoffgruppe der Guanidinverbindungen gehört Chlorhexidin zu der Untergruppe der kationischen Biguanidine.

Es repräsentiert eine starke Base und ist faktisch unlöslich in Wasser. Mit Säuren reagiert Chlorhexidin zu Salzen, die eine sehr unterschiedliche Wasserlöslichkeit aufweisen (Tab. 6).

Aus praktischen Gründen wird hauptsächlich das Chlorhexidin-Digluconat eingesetzt, welches durch Umsetzung von Chlorhexidin mit Gluconsäure entsteht.

Chlorhexidin-Verbindungen	Wasserlöslichkeit bei 20°C (mg/ml)
Chlorhexidin	0,008
Chlorhexidin-Digluconat	20
Chlorhexidin-Diacetat	1,9
Chlorhexidin-Sulfat	0,01
Chlorhexidin-Dihydrochlorid	0,06
Chlorhexidin-Carbonat	0,02

Tab. 6: Wasserlöslichkeit von verschiedenen Chlorhexidin-Verbindungen

Chlorhexidin-Digluconat kann nicht als reiner, fester Stoff isoliert werden und gelangt daher als 20%ige wässrige Lösung in den Handel.

Alle Chlorhexidin-Salzlösungen sind nahezu farblos und geruchsarm, wohingegen sie einen sehr bitteren Geschmack besitzen.

Im allgemeinen ist die Löslichkeit von Chlorhexidin-Salzen in Alkohol größer als in Wasser. Es kann jedoch bei falscher Anwendung auch in alkoholischen Lösungen zu Ausfällungen kommen [29]. Wässrige Lösungen von Chlorhexidin-Salzen sind in einem pH-Bereich zwischen 5 und 8 stabil. Bei einem pH-Wert > 8 kommt es zu Ausfällungen, wogegen das Chlorhexidin bei einem pH-Wert < 3 selbst nicht stabil ist. Bei der Hydrolyse entsteht zu sehr geringen Mengen die karzinogene Verbindung para-Chloranilin [24]. Sogar in fertigen Chlorhexidin-Lösungen wurden Syntheserückstände von para-Chloranilin nachgewiesen [70]. Die zulässige Höchstgrenze an para-Chloranilin in einer Chlorhexidin-Digluconat-Lösung wurde auf 0,25 mg je 100 mg Chlorhexidin festgesetzt [3].

Chlorhexidin-Lösungen sind bei Temperaturen von über 70 °C instabil, auch hier kommt es zur Abspaltung von para-Chloranilin [43].

Wechselwirkungen mit anderen Inhaltsstoffen

Chlorhexidin ist eine kationische Verbindung und daher generell nicht kompatibel mit anionischen Verbindungen. Diese Inkompatibilität erstreckt sich auf anorganische Anionen und organische Anionen. Bei anorganischen Anionen, wie Boraten, Carbonaten, Chloriden, Citraten, Fluoriden, Phosphaten und Sulfaten, kann es durch Reaktion zu schwerlöslichen Verbindungen kommen, die bei Kon-

zentrationen > 0,05 % Chlorhexidin auskristallisieren können. Zu den organischen Anionen, bei denen Unverträglichkeiten mit Chlorhexidin beschrieben sind, zählen Natrium-Laurylsulfate, Natrium-Laurylethersulfate, Carboxymethylcellulosen, Alginat und natürliche Seifen. Die Unverträglichkeiten mit diesen Verbindungen sind nicht immer sofort offensichtlich. Es kann aber zu einer erheblichen Beeinträchtigung der antimikrobiellen Wirksamkeit von Chlorhexidin kommen, da die Chlorhexidin-Moleküle in Micellen eingeschlossen werden können, so dass sie wie in einer Art Käfig gefangen sind. Diese Unverträglichkeiten werden nicht nur durch negativ geladene chemischen Verbindungen hervorgerufen. Diese Form der Inkompatibilität erstreckt sich auch auf biologisches Material, wie zum Beispiel Proteine, die negativ geladene Gruppen enthalten.

Aufgrund der chemischen Struktur von Chlorhexidin ist eine generelle Verträglichkeit mit anderen kationischen Verbindungen gegeben. Durch Wechselwirkungen mit den Gegenionen der anderen kationischen Verbindungen kann es jedoch zu Ausfällungen von Chlorhexidin kommen, so dass auch mit kationischen Verbindungen Inkompatibilitäten gegeben sind.

Nicht-ionische Verbindungen sind aufgrund ihrer chemischen Struktur grundsätzlich kompatibel mit Chlorhexidin. Allerdings sind auch sie in der Lage, die antimikrobielle Wirksamkeit von Chlorhexidin entscheidend zu vermindern.

Arzneibuchlistungen und Einsatzgebiete

Die pharmazeutische Qualität der 20%igen Lösung ist in der Britischen Pharmacopoeia beschrieben (Chlorhexidine Gluconate Solution BP) [3]. Weiterhin sind im Handel auch Chlorhexidin-Dihydrochlorid und Chlorhexidin-Diacetat erhältlich, wobei das Diacetat im Britischen Pharmazeutischen Kodex (Chlorhexidin Acetate BPC) beschrieben ist. Chlorhexidin ist als Konservierungsmittel in der EU, in den USA und in Japan zugelassen [109]. Die zulässige Höchstkonzentration wurde auf 3 % Chlorhexidin festgelegt, berechnet als Base [31].

Wirkspktrum

Chlorhexidin ist in niederen Konzentrationen (1 µg/ml) bakteriostatisch, in höheren Konzentrationen (20 µg/ml) bakterizid wirksam [105], wobei die Grenze von Mikroorganismus zu Mikroorganismus variiert [136].

Einen entscheidenden Einfluss hat der pH-Wert der Anwendungslösung auf die antimikrobielle Wirksamkeit von Chlorhexidin. Der optimale pH-Bereich für die Anwendung von Chlorhexidin ist zwischen 5,5 und 7. Aber selbst in diesem pH-Bereich ist die Wirksamkeit gegenüber bestimmten Mikroorganismen pH-Wert abhängig. So steigt die antimikrobielle Wirksamkeit gegenüber *Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli* mit zunehmenden pH-Wert, wobei sie gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* abnimmt.

Im Gegensatz zu Alkoholen ist Chlorhexidin in der üblicherweise in der Händehygiene verwendeten Konzentration von 4 % langsamer wirksam. Das Wirk-

spektrum schließt Bakterien und Hefepilze ein [106], die Wirksamkeit von Chlorhexidin gilt als deutlich schlechter im Vergleich zu Benzalkoniumchlorid oder PVP-Iod [114]. Antibiotikaresistente Bakterien sind jedoch besonders zu beachten. MRSA war mit Chlorhexidin signifikant schlechter abzutöten als die vergleichbaren antibiotika-empfindlichen Spezies [63]. Gegenüber VRE war praktisch keine Wirksamkeit nachweisbar [62]. Mit Einwirkzeiten von mehr als 2 Minuten lassen sich auch Mykobakterien und Dermatophyten abtöten. Gegenüber Pilzsporen ist Chlorhexidin nicht umfassend wirksam. Die Wirksamkeit gegenüber der Mehrzahl der behüllten Viren ist sehr gut, gegenüber unbehüllten Viren jedoch nicht. Bakterielle Sporen sind mit Chlorhexidin nicht abzutöten [112]. Ob sich Prionen durch Chlorhexidin ausreichend inaktivieren lassen, ist nicht bekannt (s. Tab. 4 und 5; s. Seite 79 bzw. 81).

Insgesamt ist zu beachten, dass im Suspensionsversuch eine ausreichende Neutralisierung von Chlorhexidin sichergestellt sein muss. Andernfalls kann es zu falschen positiven Ergebnissen kommen [61, 114, 135]. Es gibt nur wenige Studien mit nachgewiesener Neutralisierung von Chlorhexidin. Im *in vitro* Test konnte mit 4% Chlorhexidin gegenüber verschiedenen Enterokokken bei weitem keine ausreichende Abtötung festgestellt werden [62]. Auch an der künstlich mit *S. aureus* kontaminierten Hand erwies sich bei nachgewiesener Neutralisierung Chlorhexidin nicht als besser wirksam im Vergleich zu wirkstofffreier Flüssigseife [133].

Resistenzen

Chlorhexidin weist natürliche Resistzenzen gegenüber bakteriellen Sporen und einer Vielzahl unbehüllter Viren auf. Erworbene Resistzenzen wurden beispielsweise gegenüber MRSA [63], aber auch gegenüber verschiedenen Gram-negativen Bakterien beobachtet [12, 26, 58, 78, 87, 93, 94, 119, 120, 126, 127]. Diese erworbene Resistenz ist zum Teil auf Plasmiden aufzufinden [69] und damit auf andere bakterielle Spezies übertragbar [104, 138]. Unter Isolaten von *P. aeruginosa* aus dem Industriebereich und der Klinik wurde eine Assoziation zwischen der Resistenz gegenüber Antibiotika und Chlorhexidin nachgewiesen [77].

Wirkungsmechanismus

Der primäre Angriffsraum sind die negativ geladenen Zytoplasma-Membranen der Bakterien [88]. So konnte gezeigt werden, dass bei ausreichender Chlorhexidin-Konzentration die negative Oberflächenladung der Zellmembran neutralisiert und durch positive Ladung ersetzt werden konnte. Das Ausmaß der Ladungsumkehrung ist hierbei konzentrationsabhängig. Dies ist ein entscheidender Schritt, um die Bakterienzelle abzutöten, wobei die Ladungsumkehrung per se noch nicht zum Zelltod führt [29].

Chlorhexidin weist einen biphasischen Effekt bei seiner Wirkung an der Zellmembran auf. Anfänglich ist ein starker Austritt von intrazellulären Bestandteilen zu beobachten, der mit steigender Chlorhexidin-Konzentration weiter ansteigt. Ab

einem bestimmten Wirkstofflevel tritt allerdings die Koagulation des Zytosols ein und drängt den Austritt von intrazellulären Bestandteilen zurück [105].

Eine allgemein akzeptierte Folge der einzelnen Schritte der Wirkung des Chlorhexidins läuft nach folgendem Schema ab [136]:

- schnelle Anlagerung an die Bakterienzellen
- starke Adsorption an phosphat-haltige Gruppen der Bakterienzellwände
- überwinden der Zellwände durch Desorientierung der Lipoproteinschicht
- Anlagerung an die Zytoplasma-Membran
- Punktuelle Zerstörung der Zytoplasma-Membran und damit einhergehender Austritt von niedermolekularen Verbindungen, wie Kalium-Ionen und Inhibition spezifischer membrangebundener Enzyme, wie der Adenosyl Triphosphatase
- Ausfällung des Zytosplasmas durch die Bildung von Komplexen mit bestimmten Zytosplasmabestandteilen, wie zum Beispiel Adenosin Triphosphat oder Nuklein-säuren.

Ein umfassender Überblick zu dem Wirkmechanismus von Chlorhexidin und anderen Biguanidin-Verbindungen ist durch Woodcock et al. 1988 erstellt worden [136].

■ Mecetronium Etilsulfat

Mecetronium Etilsulfat oder auch kurz MES genannt, gehört zu der großen Stoffklasse der Quaternären Ammoniumverbindungen (QAV) und kann durch folgende chemische Struktur charakterisiert werden (Abb. 7):

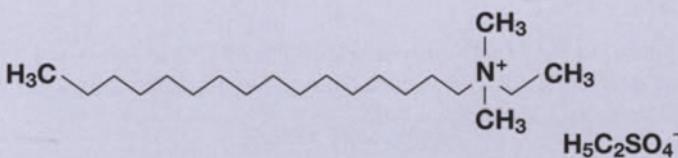


Abb. 7: Chemische Struktur von MES

Die chemische Bezeichnung lautet Ethylhexadecyldimethylammonium Ethylsulfat. Als Kosmetikrohstoff wird es gemäß der INCI-Nomenklatur als Cetyl Ethyldimmonium Ethosulphate bezeichnet.

Im Gegensatz zu vielen anderen in Desinfektionsmitteln eingesetzten QAV beinhaltet die chemische Struktur von MES keinen aromatischen Ring. Darüber hinaus befindet sich auch kein Halogenatom im Molekül, weder als Substituent noch als Gegen-Ion. Diese Strukturmerkmale beeinflussen sowohl die Hautverträglichkeit als auch die Materialverträglichkeit positiv, so dass MES im Vergleich zu Benzalkoniumchlorid diesbezüglich bessere Eigenschaften besitzt.

Physikalische und chemische Eigenschaften

Als Reinstoff liegt Mecetronium Etilsulfat als ein weißes kristallines Pulver vor, mit einem leicht süßlichen Geruch. MES ist stark hygroskopisch. Daher steht es als 30 %ige wässrige Lösung zur Verfügung. Die Wirkstofflösung ist nahezu farblos und praktisch geruchslos. MES besitzt eine sehr gute Wasserlöslichkeit. Ebenso lässt es sich gut in Ethanol, Propanol und Aceton lösen.

Wechselwirkungen mit anderen Inhaltsstoffen

Ausgehend von der chemischen Struktur weist Mecetronium Etilsulfat eine generelle Verträglichkeit mit anderen kationischen Verbindungen auf.

Als kationische Verbindung ist MES, wie alle anderen QAV, nicht mit anionischen Verbindungen kompatibel. Diese Inkompatibilität umfasst sowohl anorganische als auch organische Anionen. Bei ausreichend hoher MES-Konzentration und entsprechend hoher Konzentration der betreffenden Anionen kommt es zu Ausfällungen, die sich als Niederschlag bemerkbar machen.

Des Weiteren bestehen, wie bei allen positiv geladenen Wirkstoffen, Unverträglichkeiten mit biologischen Materialien, die negativ geladene Gruppen besitzen, wie zum Beispiel Proteine. Diese Verbindungen sind in der Lage, die antimikrobielle Wirksamkeit zu vermindern. Nicht-ionische Verbindungen sind mit MES kompatibel. Über die Beeinflussung von MES durch andere oberflächenaktive Verbindungen, wie zum Beispiel Tenside, liegen keine Erkenntnisse vor.

Arzneibuchlistungen und Einsatzgebiete

Mecetronium Etilsulfat ist als pharmazeutischer Rohstoff schon seit über 35 Jahren als Wirkstoff in Sterillium®, einem Hände-Desinfektionsmittel, im Einsatz. In Japan existiert keine Zulassung für MES.

Wirkspktrum

MES (0,2 %) hat eine umfassende Wirkung gegenüber Bakterien. Dies schließt auch antibiotikaresistente Keime wie MRSA oder VRE ein. Außerdem ist MES gegenüber Hefepilzen wirksam. Gegenüber allen anderen Mikroorganismen (Mykobakterien, bakteriellen Sporen, Dermatophyten, Schimmelpilze, Viren und Prionen) liegen für MES bislang keine Daten vor (Tab. 4; s. Seite 79).

Resistenzen

Bislang liegen keine Berichte in der Literatur vor, die auf eine Resistenzbildung der Mikroorganismen gegenüber MES hinweisen.

Wirkungsmechanismus

In Bezug auf die Wirkungsweise und den Wirkungsmechanismus unterscheidet sich Mecetronium Etilsulfat nicht von anderen QAV.

QAV gehören wie auch Chlorhexidin zu den membranaktiven Wirkstoffen [54]. Sie entfalten ihre Wirksamkeit sowohl an der äußeren Zellmembran als auch an der inneren Zytoplasmamembran [52]. Zumindest bei gramnegativen Bakterien zerstören QAV die äußere Zellmembran und beschleunigen somit die eigene Aufnahme [88].

Auch wenn der Wirkmechanismus noch nicht komplett oder im Detail publiziert wurde, sind bestimmte Wirkungsweisen identifiziert, die allgemein anerkannt sind [35, 56]. Ein erstmals von Salton beschriebener Wirkmechanismus lässt sich im Einzelnen folgendermaßen darstellen [107]:

- Adsorption und Penetration der QAV in die äußere Zellmembran
- Reaktionen mit verschiedenen Bestandteilen (Lipide, Proteine) der Membran und daraus resultierende Desorientierung der Membran
- Austritt von niedermolekularen intrazellulären Bestandteilen aus der Zelle
- „Degradation“ von Proteinen und Nukleinsäuren
- Lysis der Zellwand.

Wertvolle Informationen über die Selektivität des Wirkmechanismus an den Zellmembranen konnten durch Studien an Protoplasten und Speroplasten gesammelt werden [52, 67]. So reagieren QAV mit den Phospholipid Bestandteilen der Zytoplasmamembran. Dabei rufen sie eine Desorientierung der Membran hervor, die letztendlich durch osmotischen Stress lysiert wird [19].

■ Phenoxyethanol

Phenoxyethanol wird der Stoffklasse der aromatischen Etherverbindungen zugeordnet und besitzt folgende Struktur (Abb. 8):

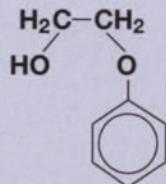


Abb. 8: Chemische Struktur von Phenoxyethanol

Die genaue chemische Bezeichnung lautet 2-Phenoxyethanol. Weitere Synonyme sind Ethylene glycol monophenyl ether, Ethylene glycol Phenylether, Phenoxetol, Phenoxyethylalkohol und Phenoxytol.

Physikalische und chemische Eigenschaften

Phenoxyethanol ist eine klare, farblose, leicht viskose Flüssigkeit mit schwachem aromatischem Geruch.

Die Löslichkeit von Phenoxyethanol in verschiedenen Lösungsmitteln ist stark unterschiedlich. So löst es sich ohne Einschränkung in Methanol, Ethanol, anderen Alkoholen, Propylenglykol, Glycerin und alkalischen Lösungen [6, 134]. Die Löslichkeit in Wasser beträgt nur 2,4 % bis 2,67 %. Es ist nahezu unlöslich in mineralischen Ölen.

Wechselwirkungen mit anderen Inhaltsstoffen

Phenoxyethanol ist mit anionischen und kationischen Tensiden verträglich, wogegen es mit nichtionischen Tensiden zu Unverträglichkeiten kommen kann [134]. In Emulsionen kann die antimikrobielle Wirksamkeit durch die Gegenwart von nicht-ionogen Tensiden konzentrationsabhängig negativ oder positiv beeinflusst werden [74, 75], so dass die antimikrobielle Wirksamkeit der entsprechenden Formulierung überprüft werden muss. Die Verminderung der mikrobiziden Wirkung wird durch den Einschluss des Phenoxyethanols in den Micellenstrukturen des Tensids erklärt, wodurch die freie Konzentration des Phenoxyethanols in der wässrigen Phase erniedrigt wird [74].

Arzneibuchlistungen und Einsatzgebiet

Phenoxyethanol ist in der Europäischen Union und der Schweiz generell als Konservierungsmittel mit einer zulässigen Höchstkonzentration von 1% zugelassen [31]. Wenn es aber nicht als Konservierungsmittel dient, ist eine höhere Konzentration zulässig. In Japan ist Phenoxyethanol als ein traditioneller Kosmetikrohstoff zugelassen. In den USA ist es von der Food and Drug Administration (FDA) als „safe as used“ für Konservierungszwecke klassifiziert worden und unterliegt keinen Einsatzbeschränkungen [31].

Weiterhin findet Phenoxyethanol Verwendung in topischen Arzneimitteln zur Wund- oder Brandversorgung, ebenso wie in Augentropfen. Außerdem wird es in Repellents eingesetzt [5].

Wirkungsspektrum

Phenoxyethanol (2 %) gilt als umfassend bakterizid und fungizid (Hefepilze) wirksam, wenn auch mit einer Einwirkzeit von > 2 Minuten. Gegenüber Mykobakterien, bakteriellen Sporenbildnern, Dermatophyten, Schimmelpilzen, Viren und Prionen ist die Wirksamkeit von Phenoxyethanol allein bislang nicht umfassend untersucht worden (Tab. 4; s. Seite 79).

Resistenzen

Bislang liegen keine Berichte in der Literatur vor, die auf eine Resistenzbildung der Mikroorganismen gegenüber Phenoxyethanol hinweisen.

Wirkungsmechanismen

Aufgrund der Lipophilie bindet Phenoxyethanol unspezifisch an die Zytosplasmamembran und führt zu zytologischen Veränderungen einschließlich Membranzerstörung [84]. Untersuchungen zeigten, dass nach der unspezifischen Bindung von Phenoxyethanol an die Zellmembran die Durchlässigkeit für Kalium-Ionen stark erhöht war [38, 39]. Weiterhin ist Phenoxyethanol in der Lage, die DNA- und RNA-Synthese zu inhibieren, bei geringeren Konzentrationen bleibt die Proteinsynthese jedoch unberührt [37].

In Konzentrationen, in denen Phenoxyethanol bakteriostatisch wirkt, wird die oxidative Phosphorylierung von der Zellatmung abgekoppelt und eine Form der Dehydrogenase gehemmt.

■ Polihexanid

Polihexanid gehört zu der Stoffklasse der polymeren Biguanide und weist folgende Struktur auf (Abb. 9):

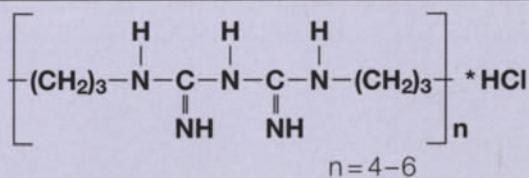


Abb. 9: Chemische Struktur von Polihexanid

Die chemische Bezeichnung lautet Poly(2,4-diimino-1,3,5-triazaundecamethylenhydrochlorid). Weitere Synonyme sind PHMB, Poly(hexamethylenbiguanide)-hydrochloride, Poly-(iminocarbonimidoyliminocarbonimidoimino-1,6-hexandiy)-hydrochlorid und PP 073.

Polihexanid steht üblicherweise als wässrige Lösung mit 20% Wirkstoff zu Verfügung. Die Wirkstofflösung ist leicht opalisierend, farblos bis schwach gelb und praktisch geruchlos [9].

Physikalische und chemische Eigenschaften

Polihexanid ist sehr gut löslich in Wasser. In aliphatischen Alkoholen, Glykolen und Glykolethern ist Polihexanid löslich, in Kohlenwasserstoffen und aromatischen Lösungsmitteln dagegen im allgemeinen nicht [134].

Wechselwirkungen mit anderen Inhaltsstoffen

Mit kationischen Verbindungen, wie quaternären Ammoniumverbindungen und nicht-ionogenen Verbindungen und Tensiden, ist eine Verträglichkeit gegeben. Weiterhin ist Polihexanid mit Phosphorsäure, Sulfaminsäure und Salpetersäure verträglich. Unverträglichkeiten bestehen allerdings mit anionischen Verbindungen und anionischen grenzflächenaktiven Stoffen, wie z. B. Seifen, Alkylsulfonaten und Ethersulfaten. Durch starke Alkalien, wie Natriumhydroxid, Natriummetasilikaten, Trinatriumphosphat sowie anderen komplexen Phosphaten wie Natriumhexametaphosphat kann es in wässrigen Lösungen zu Ausfällungen von Polihexanid kommen [134]. Aufgrund der geringen Fettlöslichkeit verbleibt Polihexanid bei Emulsionen im allgemeinen in der wässrigen Phase.

Die Gegenwart von Peptonen erfordert eine höhere Konzentration von Polihexanid, um eine ausreichende mikrobizide Wirkung zu gewährleisten [31]. Durch die Unverträglichkeit mit anionischen Detergenzien kommt es auch zu einer Inhibition der mikrobiziden Wirksamkeit. Ebenso können Polyethylenoxidverbindungen eine Wirksamkeitsverringerung hervorrufen [31].

Arzneibuchlistungen und Einsatzgebiete

Polihexanid ist in der Europäischen Union als Konservierungsmittel mit einer zulässigen Höchstkonzentration von 0,3 % zugelassen [31]. Ebenso in den USA, allerdings ohne Konzentrationslimit. Hier liegt die Verantwortung über die eingesetzte Menge alleinig beim Hersteller. In der Schweiz ist es in Arzneimitteln bisher nur mit einer Einsatzkonzentration von 0,04 % zugelassen, während es in Japan nicht zugelassen ist [31].

Wirkpektrum

Polyhexanid (0,2 %) weist eine umfassende bakterizide Wirkung auf, die auch antibiotikaresistente Problemkeime wie MRSA und VRE einschließt. Gegenüber Hefepilzen liegt eine nicht umfassende Wirkung vor. Gegenüber allen anderen Arten von Mikroorganismen ist die Wirksamkeit von Polihexanid bislang in der Literatur nicht umfassend beschrieben worden (Tab. 4; s. Seite 79).

Resistenzen

Bislang liegen keine Berichte in der Literatur vor, die auf eine Resistenzbildung der Mikroorganismen gegenüber Polihexanid hinweisen.

Wirkmechanismus

Polihexanid ist ein polymeres Biguanid, welches allerdings auch kationenaktive Bereiche im Molekül aufweist. Daher wird Polihexanid in der Literatur auch als

kationen-aktiver Wirkstoff bezeichnet [132]. Im Gegensatz zu Chlorhexidin enthält es keine endständigen Chlorbenzolsubstituenten.

Der Hauptangriffsort von Polihexanid sind die positiv geladenen Zellmembranen, wobei sowohl die äußere Zellmembran als auch die innere Zytoplasmamembran betroffen sind [14, 40].

Aufgrund seiner chemischen Struktur ist Polihexanid in der Lage, mit den sauren Phospholipiden der Zytoplasmamembran zu reagieren und somit ihre Struktur zu verändern, was zu einem Verlust der Membranintegrität führt [15–17, 41].

Besonders intensiv wurden der Wirkmechanismus an dem Bakterium *Escherichia coli* untersucht [55, 57]. Die Studien legen folgenden generellen Wirkmechanismus nahe [18, 55, 136]:

- sehr schnelle Anlagerung von Polihexanid an die negativ geladene äußere Bakterienzellwand durch spezifische Adsorption an die phosphat-haltigen Bereiche
- Zerstörung der Integrität der äußeren Zellmembran und ein rasches Anlagern an die innere Zytoszoma-Membran
- Bindung von Polihexanid an die sauren Phospholipide, wodurch eine erhöhte Kalium-Ionen-Durchlässigkeit bewirkt wird. Dieses ist der Zeitpunkt, wo die Bakteriostase eintritt
- kompletter Verlust der Membranfunktionalitäten, wodurch ein Austritt der Zytosplasmas hervorgerufen wird. Zu diesem Zeitpunkt wirkt Polihexanid bakterizid.

■ Polyvinylpyrrolidon-Iod (PVP-Iod)

Der Einsatz von Iod in der Antiseptik hat eine lange Historie. Schon lange vor der eigentlichen Entdeckung des Iods als Element wurde dessen antimikrobielle Wirksamkeit genutzt. So wurden im ausgehenden 18. Jahrhundert verwundete Soldaten mit Umschlägen von Seetangextrakten behandelt, die, wie man heute weiß, Iod in hohen Konzentrationen enthalten. 1811 wurde Iod von dem Pariser Salpetersieder Bernard Courtois entdeckt und seitdem gezielt in der Medizin zur Verhütung und Behandlung von Infektionen eingesetzt. Allerdings wurde erstmals 1880 das bakterizide Prinzip von Davaine ausführlich beschrieben [27].

Eine besondere Verbreitung fand das Iod als Iodoform und als ethanolische Iodtinktur [30]. Mit einem sehr hohen freien Iodgehalt hatten diese Mittel ein beachtliches Irritationspotenzial. Auch die schlechte Wasserlöslichkeit und die Instabilität haben die generelle Durchsetzung des Iods als antiinfektiven Wirkstoff der Wahl verhindert.

Ausgehend von den Arbeiten von Ammon und Braunschmidt [2], stellten Shełanski et al. in den 50iger Jahren fest, dass durch Bindung des Iods an Polyvinylpyrrolidon das Irritationspotenzial herabgesetzt werden kann und dass sich die Wasserlöslichkeit und die Stabilität verbessern lassen können [113]. Durch die Entwicklung der sogenannten Iodophore wurde eine Renaissance der Iodverwendung in der Medizin eingeleitet. In den 60iger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts wurde das PVP-Iod zunächst in den angloamerikanischen Ländern eingesetzt, um dann später aber auch in Europa eine weite Verbreitung zu finden.

Physikalische und chemische Eigenschaften

Das PVP-Iod gehört zu den sogenannten Iodophoren. Diese Substanzen sind in der Lage, Iod aufzunehmen und zu transportieren. Hierbei geht das Trägermolekül keine kovalente chemische Bindung mit dem Iod ein, sondern lagert es lediglich aufgrund elektrostatischer Kräfte in das Gerüst ein. Die chemischen Eigenschaften der einzelnen Stoffe bleiben im wesentlichen erhalten, die physikalischen Eigenschaften hingegen können sich stark verändern.

Als Trägermolekül im PVP-Iod fungiert das Polyvinylpyrrolidon, welches durch Polymerisation des monomeren N-Vinylpyrrolidon erhältlich ist. Polyvinylpyrrolidon besitzt ähnliche Eigenschaften wie ein Eiweißmolekül. So vermag es in hohem Maße Wasser, Toxine und andere Substanzen zu binden. Das nicht allergene Polyvinylpyrrolidon wurde bereits 1943 als Plasmaexpander in die Heilkunde eingeführt und dient heutzutage als Binde-, Lösungs- und Stabilisierungsmittel in der pharmazeutischen Industrie.

Das mittlere Molekulargewicht der PVP-Iod-Produkte liegt zwischen 30.000 und 55.000. In fester Form ist PVP-Iod ein bräunliches Pulver, das nach der United States Pharmacopeia und nach dem Deutschen Arzneimittelkodex einen Gehalt von 9 bis 12 Gewichtsprozent an verfügbarem Iod und maximal 6% an Iodid aufweisen darf.

Das schwer lösliche Iod wird in die Helixstruktur des PVP eingebaut, indem I_3^- -Ionen über Wasserstoffbrückenbindungen zwischen zwei Carbonylgruppen unterschiedlicher Pyrrolidonringe reversibel gebunden werden (Abb. 10). Hierbei kommen auf 18 iodfreie Pyrrolidoneinheiten eine mit Iod besetzte Pyrrolidoneinheit, wodurch die Substanz eine gute Wasserlöslichkeit erreicht [108].

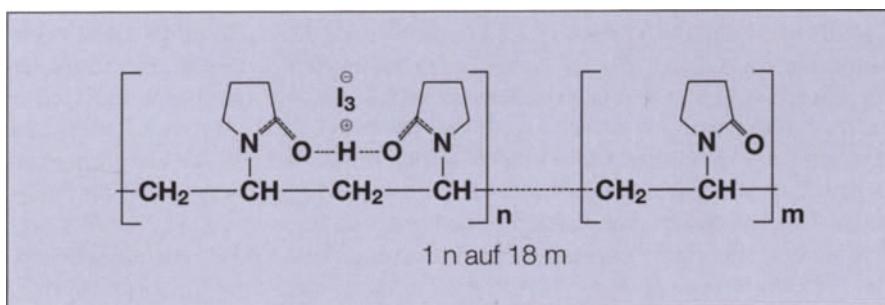


Abb. 10: Polyvinylpyrrolidon-Iod-Komplex

In einer wässrigen Lösung stellt sich ein Gleichgewicht zwischen gebundenem und freiem Iod ein, welches als antimikrobiell aktiv gilt. Das Gleichgewicht befindet sich hierbei weit auf der Seite des gebundenen Iods und kann in erster Näherung mit folgender Gleichung beschrieben werden (Abb. 11):



Abb. 11: Gleichgewicht zwischen komplex gebundenem Iod und freiem Iod bzw. Iodid

In der wässrigen PVP-Iod-Lösung liegt nur etwa 1000 stel des Gesamtiods für die mikrobizide Aktivität frei vor. Der Großteil ist als sogenanntes verfügbares Iod gebunden und stellt ein Reservoir für die Bereitstellung aktiven Iods dar. Bei Verschiebung des chemischen Gleichgewichtes – also bei Bedarf durch den Verbrauch von freien Iod zu Desinfektionszwecken – wird zusätzliches Iod freigesetzt [46].

Während über die Zusammensetzung von festem PVP-Iod konkrete Vorstellungen herrschen [108], ist die genaue Zusammensetzung der wässrigen Lösung von PVP-Iod noch nicht vollständig identifiziert worden. Das frei werdende I_3^- unterliegt nach obiger Gleichung einer sogenannten Disproportionierung in I und das mikrobizid wirksame I_2 . Allerdings unterliegen auch die beiden gebildeten Spezies Disproportionierungsreaktionen. Eine genaue Schilderung der nachgelagerten Gleichgewichtsreaktionen würden den Rahmen dieses Beitrags sprengen. Dem interessierten Leser sei allerdings eine sehr gute Zusammenfassung von H. Rackur zu diesem Thema empfohlen [99].

Der Anteil des freien Iods, das für die mikrobizide Wirksamkeit verantwortlich ist, weist bei einer 0,1 %igen PVP-Iod-Lösung eine maximale Konzentration von 25,4 mg/l auf [44]. Bei einer niedrigeren und höheren Konzentration einer PVP-Iod-Lösung ist der Gehalt an freiem Iod geringer. So sinkt der Gehalt an nicht gebundenem Iod in einer 10%igen PVP-Iod-Lösung (die übliche Konzentration der Handelslösungen) auf etwa 1–2 mg/l [97]. Dieses Phänomen kann auf das Massenwirkungsgesetz, das Ostwaldsche Verdünnungsgesetz und die verschiedenen Gleichgewichtsreaktionen des PVP-Iods in wässrigen Lösungen zurückgeführt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Inhaltsstoffen

PVP-Iod ist leicht löslich in Wasser, Glycerol und Ethanol, demgegenüber unlöslich in Aceton. Der pH-Wert einer reinen wässrigen 10 %igen PVP-Iod Lösung liegt zwischen 1,5 und 2,5. bei Raumtemperatur sind wässrige PVP-Iod-Lösungen beständig. Bei Temperaturen über 43 °C werden Ioddämpfe freigesetzt [134].

Mit nicht-ionogenen Verbindungen und Tensiden ist eine gute Verträglichkeit gegeben. Demgegenüber bestehen Unverträglichkeiten mit SH-Gruppen enthaltenden organischen Verbindungen und Silber, sowie Alkalien wie Natriumhydroxid [134]. Des Weiteren besteht eine Unverträglichkeit mit reduzierenden Stoffen, wie z. B. Thiosulfat-Verbindungen. Die reduzierenden Stoffe können freies Iod (I_2) zu Iodid (I^-) überführen. Dieser Vorgang ist sehr schön durch den Verlust der braunen Färbung der Iod-Lösung zu beobachten. Diese Reaktion kann aber auch zur Beseitigung der rotbraunen Iodflecken auf der Haut oder auf Flächen genutzt werden. Ein Entfärben der PVP-Iodlösung bedeutet allerdings einen Verlust der antimikrobiellen Wirksamkeit der PVP-Iodlösung.

Arzneibuchlistungen und Einsatzgebiete

Die pharmazeutische Qualität von PVP-Iod ist in der Britischen [3] sowie in der Europäischen Pharmacopoeia beschrieben [4]. PVP-Iod enthält mindestens 9 %

und höchstens 12 % verfügbares Iod, berechnet auf die getrocknete Substanz [4]. PVP-Iod ist weltweit als Arzneiwerkstoff zugelassen.

Bei der äußerlichen Anwendung soll eine 7,5–10 % PVP-Iod-Lösung angewendet werden [7].

Zur Zeit werden PVP-Iod-Produkte hauptsächlich zur Wund- und Schleimhautantisepik eingesetzt. In angelsächsischen Ländern (USA, England) werden allerdings bis heute noch PVP-Iod-haltige Produkte zur Händedesinfektion eingesetzt. Aus Gründen der Hautverfärbung wird die Häufigkeit der Anwendungen aber deutlich geringer.

Wirkspektrum

PVP-Iod (1 %–1,3 % als freies Iod) hat eine schnelle und umfassende Wirkung gegenüber Bakterien [114, 130], Mykobakterien, antibiotikaresistenten Bakterien wie MRSA und VRE [42, 76], Hefepilzen und Dermatophyten. Gegenüber Schimmelpilzen und bakteriellen Sporen ist der Wirkungseintritt langsamer. Ob PVP-Iod Prionen inaktivieren kann, ist bislang nicht bekannt. Auch die Angaben in der Literatur zur viruziden Wirksamkeit von PVP-Iod sind nicht umfassend. Es ist jedoch davon auszugehen, dass zumindest gegenüber den behüllten Viren eine ausreichende Wirksamkeit besteht (Tab. 4; s. Seite 79).

Resistenzen

Bislang liegen keine Berichte in der Literatur vor, die auf eine Resistenzbildung der Mikroorganismen gegenüber PVP-Iod hinweisen [73].

Wirkungsmechanismus

Ebenso wie bei anderen Halogenen ist der antimikrobielle Wirkungseintritt sehr schnell, auch bei niederen Konzentrationen. Der genaue Wirkmechanismus ist jedoch bis heute noch nicht vollständig aufgeklärt [88]. Molekulares Iod ist in der Lage, sehr schnell in Mikroorganismen einzudringen und dort mit zellulären Bestandteilen zu reagieren [20]. Aufgrund der starken oxidativen Wirkung reagiert molekulares Iod sehr schnell mit freien Hydroxygruppen (-OH Gruppe) und freien Thiolgruppen (-SH-Gruppen) von Aminosäuren und ungesättigten Fettsäuren. Das führt zur Zerstörung der räumlichen Strukturen und der damit einhergehenden Funktionen von Proteinen und anderen Bausteinen der Zellen.

Molekulares Iod reagiert mit den schwefel-haltigen Aminosäuren Cystein und Methionin [72]. Weiterhin reagieren die phenolischen- oder imidazolin-Gruppen der Aminosäuren Tyrosin bzw. Histidin mit molekularem Iod [45]. Ferner ist es in der Lage, mit den aromatischen Systemen der DNA-Basen Cytosin und Uracil zu reagieren. Hierdurch kommt es zu einer sterischen Hinderung der Wasserstoffbrückenbindung in der DNA-Doppelhelix, wodurch diese in Einzelstränge zerfällt. Dieser Wirkmechanismus scheint analog dem des Hypochlorits zu sein [11, 98].

Bei der Reaktion mit ungesättigten Fettsäuren wird die Doppelbindung durch das molekulare Iod angegriffen und führt somit zu einer punktuellen Zerstörung der Zellmembran, was einen Ausfluss des Zytosplasmas nach sich zieht [11].

Diese Reaktionen mit den zellulären Bestandteilen der Mikroorganismen führen schließlich zum Tod der Mikroorganismen [45].

■ Triclosan

Triclosan wird im weitesten Sinne der großen Stoffgruppe der Phenole zugerechnet. Der erste Einsatz von phenolischen Substanzen als antimikrobielle Wirkstoffe geht bis ins Jahr 1815 zurück, als Steinkohleteer zum Zwecke der Desinfektion eingesetzt wurde [53]. Seit dieser Zeit sind außergewöhnlich viele Phenolderivate isoliert bzw. synthetisiert worden. Eine hohe Einsatzbreite erlangten phenolische Wirkstoffe in sogenannten Medizinalseifen, die als Handwaschseife für medizinisches Personal dienten. Anfänglich wurden phenolische Derivate wie Thymol, Kresol oder zu einem späteren Zeitpunkt Hexachlorophen eingesetzt [101]. Aufgrund bestimmter Nebenwirkungen ging die Suche nach anderen phenolischen Wirkstoffen weiter. 1965 wurde dann Triclosan eingeführt, welches bis heute eine sehr weite Verbreitung erlangte. Von den Herstellerfirmen wird Triclosan hauptsächlich für drei Anwendungsbereiche empfohlen: Deodorantien bzw. Deoseifen, antiseptische Medizinalseifen und Hände-Desinfektionsmittel.

Physikalische und chemische Eigenschaften

Triclosan ist ein sogenannter Dioxydiphenylether und weist folgende chemische Struktur auf (Abb. 12):

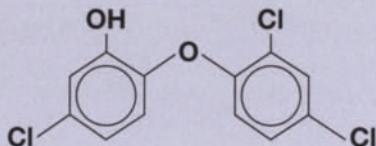


Abb. 12: Strukturformel von Triclosan

Die korrekte chemische Bezeichnung lautet 5-Chlor-2-(2,4-dichlor-phenoxy)-phenol. Weitere Synonyme sind 2,4,4' -Trichlor-2'-hydroxydiphenylether und Phenol, 5-chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy). Weiterhin ist es unter den Herstellernamen Cloxifenol, Irgasan CH 3565 (alte Bezeichnung) und Irgasan DP 300 bekannt.

Triclosan ist ein weißes, feinkristallines Pulver mit einem schwachen aromatischen Geruch. Es ist wenig löslich in Wasser, löslich in verdünnten Alkalien, dagegen

gut löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln (Tab. 7). Klare konzentrierte Formulierungen können daher mit wassermischbaren Lösungsmitteln oder Tensiden hergestellt werden.

Medium	Löslichkeit in g/100g bei 25°C
Wasser	0,001
Natronlauge (0,1 N)	2,35
Ethanol	>100000
Glycerin	0,15
Propylenglykol	> 100000
Rizinusöl	90000
Vaseline (weiß, USP)	0,5

Tab. 7: Löslichkeit von Triclosan in verschiedenen Medien [86, 134]

Triclosan weist eine sehr gute Lagerstabilität auf. So kommt es bei Temperaturen < 280 °C nicht zur Zersetzung [134]. Weiterhin ist der Wirkstoff wenig empfindlich gegenüber verdünnten Alkalien und Säuren [36, 101]. Ebenso führt UV-Bestrahlung kaum zur Zersetzung des Wirkstoffes [134]. In Gegenwart von Schwermetall-Ionen kann es allerdings unter Lichteinwirkung zur Verfärbung von triclosan-haltigen Seifen kommen. Durch Zusatz von Komplexbildnern kann dies verhindert werden [68]. Auch in triclosan-haltigen Emulsionen sind Verfärbungen durch Licht und Sauerstoff möglich [21].

Wechselwirkungen mit anderen Inhaltsstoffen

Mit anionischen, kationischen und nicht-ionogenen Waschaktivsubstanzen in üblichen Konzentrationen ist Triclosan gut verträglich [31]. Allerdings gibt es Unverträglichkeiten gegenüber kation-aktiven Verbindungen (Quats) [101, 109]. Nicht-ionogene Tenside, wie Tween 20 und Lecithin, hemmen die Wirkung von Triclosan [21].

Aufgrund der chemischen Struktur formen Tenside in Wasser sogenannte Mizellen. Diese Mizellen sind in der Lage, Moleküle in ihrem Inneren einzuschließen (Abb. 13).

So wird auch Triclosan durch bestimmte Tenside, die in ausreichender Menge vorhanden sein müssen, eingeschlossen und somit in der antimikrobiellen Wirksamkeit stark gemindert. In diesem Fall haben triclosan-haltige Formulierungen eine geringere antimikrobielle Aktivität als reine Wasser-Triclosan-Lösungen.

Unverträglich ist es mit Chlor und chlorabspaltenden Verbindungen, während es in Gegenwart von Perverbindingen mäßig in der Wirksamkeit beeinträchtigt wird [25].

Die Wirksamkeit von antimikrobiellen Wirkstoffen in Produkten hängt ganz entscheidend von der jeweiligen Formulierung der Produkte ab. So weisen Produkte mit identischem Gehalt an Triclosan unterschiedliche Wirksamkeiten auf [80]. Daraus sollte jede Formulierung, unabhängig von den vorhandenen Daten über den Wirk-

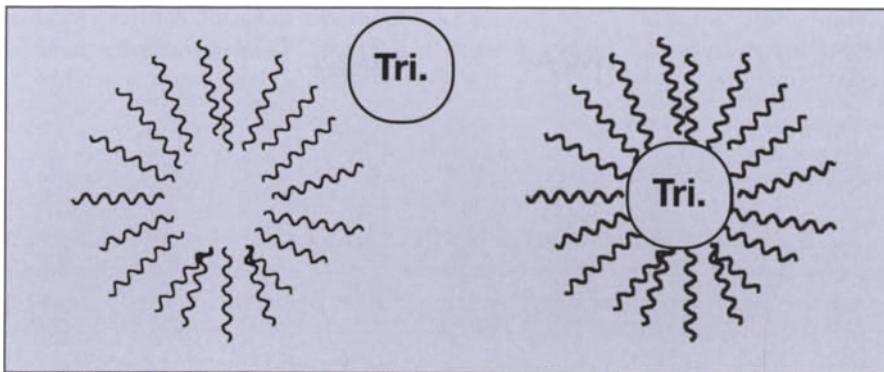


Abb. 13. Mizellenstruktur von Tensiden und Einschluss von Triclosan

stoff, auf ihre antimikrobielle Wirksamkeit hin untersucht werden, da sowohl der pH-Wert, die Natur der Tenside als auch die Pflegestoffe die Wirksamkeit beeinflussen [80]. Triclosan besitzt sowohl eine sehr geringe pH-Wert-Sensitivität als auch eine breite Toleranz gegenüber Hautpflegestoffen [134].

Arzneibuchlistungen und Einsatzgebiete

Die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) hat Triclosan sowohl als Wirkstoff für sogenannte over-the-counter (OTC)-Medikamente als auch für verschreibungspflichtige Medikamente, je nach Applikationsart und Dosierung, zugelassen [10]. In der Europäischen Union ist Triclosan als Konservierungsmittel mit einer zulässigen Höchstkonzentration von 0,3 % zugelassen [8, 21]. In der Schweiz darf Triclosan in Rinse-off Produkten mit max. 2 % und in Leave-on Produkten mit max. 1 % eingesetzt werden [31]. Bei Produkten, die mit Schleimhäuten in Berührung kommen, darf es nicht eingesetzt werden. In Japan besteht bei kosmetischen Mitteln eine zulässige Höchstkonzentration von 0,1 % [31].

Wirkspektrum

Triclosan ist eine antimikrobielle Substanz, welche in vitro in Abhängigkeit von der Einsatzkonzentration eine bakteriostatische [131] oder bakterizide Wirkung aufweist [128]. Die Wirkung gegenüber grampositiven Keimen ist hierbei ausgeprägter als gegenüber gramnegativen Keimen. Dies gilt grundsätzlich auch gegenüber antibiotikaresistenten Bakterien wie MRSA oder VRE. Eine mykobakterizide Wirkung ist vorhanden, sie tritt langsamer ein. Bakterielle Sporen werden durch Triclosan nicht abgetötet. Auch die Wirkung gegen Hefen und Schimmelpilzen ist unterschiedlich ausgeprägt [21]. Ob Triclosan Prionen inaktiviert, ist bislang nicht bekannt. Auch die Daten für Triclosan allein gegenüber verschiedenen Virenarten sind nicht umfassend (Tab. 4; s. Seite 79).

Eine ausführliche Aufstellung über das antimikrobielle Spektrum von Triclosan findet sich in den Zulassungsunterlagen für die FDA [123–125]. Hierbei wurden mehr als 1000 in vitro Tests gegenüber den verschiedensten Mikroorganismen durchgeführt.

Resistenzen

Nachdem der Wirkmechanismus von Triclosan entschlüsselt wurde und entgegen aller bisherigen Auffassung ein sehr spezifischer Angriffsort vorliegt, nimmt die Sorge vor einer Resistenzentwicklung gegenüber Triclosan zu. Dies wird auch durch Hinweise auf eine Wirksamkeit gegenüber *Plasmodium falciparum* gefördert, mit der möglichen Folge einer noch breiteren Verwendung von Triclosan zur Behandlung der Malaria [22]. Neue Studien weisen zudem darauf hin, dass durch Triclosan auch die Lebensfähigkeit von Brustkrebszellen negativ beeinflusst werden kann und somit möglicherweise mit dem spezifischen Angriffsort von Triclosan auch eine neue therapeutische Anwendung bei dieser weit verbreiteten Krankheit in Aussicht steht [82]. Triclosan wurde bereits als antiseptischer Wirkstoff beschrieben, der bei nachgewiesener Cyclohexanresistenz unter *Salmonella* spp. häufiger unwirksam ist [100]. Auch dadurch würde die Zahl der exponierten Menschen weiter ansteigen. Sogar eine klinische bedeutsame Resistenz kann durch eine Resistenz gegenüber Triclosan erwachsen. So entwickelten *P. aeruginosa*-Stämme nach einer Exposition gegenüber Triclosan in großer Häufigkeit Multiresistenzen gegenüber Antibiotika einschließlich Ciprofloxacin, einem klassischen Wirkstoff zur Behandlung von Infektionen durch *P. aeruginosa* [23]. Dies ist insbesondere bei der Anwendung von Triclosan auf Intensivstationen zu beachten, wo *P. aeruginosa* als häufigster Erreger nosokomialer unterer Atemwegsinfektionen gilt [66]. Da Triclosan auch immer häufiger in Haushaltsprodukten eingesetzt wird, überrascht es kaum, dass gegenüber Triclosan hochresistente Bakterien aus dem Kompost, dem Wasser sowie dem Boden nachgewiesen wurden. Zwei Bakterienarten (*Pseudomonas putida* und *Alcaligenes xylosoxidans*) waren sogar in der Lage, Triclosan als Kohlenstoffquelle zu verwerten und somit den Wirkstoff zu „verzehren“ [91].

Wirkungsmechanismus

Viele Studien deuten darauf hin, dass der eigentliche Angriffsort von Triclosan die bakterielle Zytosplasmamembran ist, in die es hinein diffundiert und dort verschiedene Reaktionen hervorruft [92, 102]. Bei niedrigen, bakteriostatischen Konzentrationen wird nur die Nährstoffaufnahme und dadurch die Vermehrung gehemmt. Bei höheren, bakteriziden Konzentrationen kommt es zu Membranläsionen, die einen Ausfluss des Zytosplasmas zur Folge haben, wodurch die Zelle abgetötet wird. Weiterhin konnten Regos und Hitz zeigen, dass Triclosan die RNA und die Proteinsynthese beeinflusst, aber nicht die DNA-Synthese [102].

All die beschriebenen Wirkmechanismen sind unspezifisch, so dass eine Resistenz gegenüber Triclosan nicht zu befürchten war. 1998 wurde allerdings

von McMurry et al. ein spezifischer Angriffsort von Triclosan in der Bakterienspezies *Escherichia coli* identifiziert. Triclosan blockiert die Lipidsynthese durch die Inhibition des Enzyms Enoyl-Acyl Carrier Protein Reductase, welche eine entscheidende Rolle in der Lipidsynthese ausübt [90]. Mutation oder Überexpression des für die Enoyl-Reductase verantwortlichen Genes (fabI) konnten die Triclosan-Blockade der Fettsäuresynthese aufheben [49, 81]. Strukturell vergleichbare Gene wurden auch in anderen Bakterienspezies identifiziert, so unter anderem in *Pseudomonas aeruginosa* [51], *Staphylococcus aureus* [48, 117] und *Mycobacterium smegmatis* [89]. Auch wurde schon eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Triclosan in grampositiven Bakterien wie *Staphylococcus aureus* gefunden [13].

Aufgrund dieser neueren Befunde stellt sich für manche Autoren nicht mehr die Frage, ob es gegenüber Triclosan Resistzenzen geben wird, sondern nur noch, wann diese auftreten werden [90, 110].

Referenzen

1. Ali Y, Dolan MJ, Fendler EJ, Larson EL (2001) Alcohols. In: Block SS (Hrsg): Disinfection, sterilization, and preservation. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001, 229-253
2. Ammon R, Baumschmidt G (1949) Das Schicksal des Peristoma im Organismus. Biochem. Z. 319: 370-377
3. Anonym. British Pharmacopoeia. London: The Stationery Office; 2001
4. Anonym. European Pharmacopoeia. Strasbourg: Council of Europe; 1996
5. Anonym (1990) Final Report on the Safety Assessment of Phenoxyethanol. J. Am. Coll. Toxicol. 9: 259-277
6. Anonym. The Merck Index. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc.; 1996
7. Anonym. Pharmazeutische Stoffliste. Eschborn: ABDATA Pharma-Daten-Service; 2001
8. Anonym. Richtlinie 76/768/EGW, Annex VI, Teil 1, Nr. 25.; 1976
9. Anonym. Vantocil. UK: Avecia Limited; 2001
10. Anonymous (1994) Tentative final monograph for health care antiseptic products; proposed rule. Fed. Reg. 59: 31401-31452
11. Apostolov K (1980) The effects of iodine on the biological activities of myxoviruses. J. Hyg. Lond. 84: 381-388
12. Baillie L (1987) Chlorhexidine resistance among bacteria isolated from urine of catheterized patients. J. Hosp. Infect. 10: 83-86
13. Bamber AI, Neal TJ (1999) An assessment of triclosan susceptibility in methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. J. Hosp. Infect. 41: 107-109
14. Broxton P, Woodcock PM, Gilbert P (1984) Binding of some polyhexamethylene biguanides to the cell envelope of *Escherichia coli* ATCC 8739. Microbios 41: 15-22
15. Broxton P, Woodcock PM, Gilbert P (1984) Injury and recovery of *Escherichia coli* ATCC 8739 from treatment with some polyhexamethylene biguanides. Microbios 40: 187-193
16. Broxton P, Woodcock PM, Gilbert P (1984) Interaction of some polyhexamethylene biguanides and membrane phospholipides in *Escherichia coli*. J. Appl. Bacteriol. 57: 115-124
17. Broxton P, Woodcock PM, Gilbert P (1983) A study of the antibacterial activity of some polyhexamethylene biguanides towards *Escherichia coli* ATCC 8739. J. Appl. Bacteriol. 54: 345-353
18. Broxton P, Woodcock PM, Heatly D (1985) Interaction of some polyhexamethylene biguanides and membrane phospholipides in *Escherichia coli*. J. Appl. Bacteriol. 59: 527-556
19. Cabral JP (1992) Mode of antibacterial action of dodine in *Pseudomonas syringae*. Can. J. Microbiol. 38: 115-123

20. Chang SL (1971) Modern concepts of disinfection. *J. Sanit. Eng. Div. Proc. ASCE* 97: 689
21. Charlet E, Finkel P, Strickmann HP (1981) Konservierungsmittel-Auswahlkriterien zur Gestaltung wirksamer Systeme in kosmetischen Präparaten. *Seifen, Öle, Fette, Wachse* 107: 89-94
22. Chedgoy P, Winckle G, Heard CM (2002) Triclosan: release from transdermal adhesive formulations and in vitro permeation across human epidermal membranes. *Int. J. Pharm.* 235: 229-236
23. Chuanchuen R, Beinlich K, Hoang TT, Becher A, Karkhoff-Schweizer RR, Schweizer HP (2001) Cross-resistance between triclosan and antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* is mediated by multi-drug efflux pumps: exposure of a susceptible mutant strain to triclosan selects *nfxB* mutants overexpressing MexCD-OprJ. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45: 428-432
24. Ciarlane AE, Gangarosa LP, Fong BC (1976) Detection of p-chloraniline in chlorhexidine solutions using thin-layer chromatography. *J. Dent. Res.* 55: 918-919
25. Ciba Geigy Corporation. Irgasan/DP300: Broad spectrum antimicrobial. High Point (NC): Ciba Geigy Corporation; 1995
26. Dance DAB, Pearson AD, Seal DV, Lowes JA (1987) A hospital outbreak caused by a chlorhexidine and antibiotic-resistant *Proteus mirabilis*. *J. Hosp. Infect.* 10: 10-16
27. Davaine MC (1880) Recherches sur le traitement des maladies charbonneuses chez l'homme. *Bull. Acad. Nat. Med.* 9: 757
28. Davies GE, Francis J, Martin AR, Rose FL, Swain G (1954) 1:6-Di-4'-chlorophenylguanidohexane („Hibitane“*). Laboratory investigation of a new antibacterial agent of high potency. *Br. J. Pharmacol.* 9: 192-196
29. Denton GW (2001) Chlorhexidin. In: Block SS (Hrsg): Disinfection, sterilization, and preservation. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001, 321-336
30. deRuyter G (1887) Zur Iodoformfrage. In: Bergmann E (Hrsg): Arbeiten aus der chirurgischen Klinik der königlichen Universität Berlin. Hirschwald, Berlin, 1887, 38-49
31. Deutsche Gesellschaft für wissenschaftliche und angewandte Kosmetik e.V. Handbuch der Konservierungsmittel. Augsburg: Verlag für chemische Industrie; 1995
32. Dogmak G (1935) Eine neue Klasse von Desinfektionsmitteln. *Dtsch. Med. Wschr.* 61: 829
33. Epstein F (1896) Zur Frage der Alkoholdesinfektion. *Z. Hyg.* 24: 1-21
34. Franke F, Kramer A (1982) Quantitative structure-activity analysis for antimicrobial agents. In: Weuffen W, Kramer A, Gröschel D, Berencsi G, Bulka E (Hrsg): Handbuch der Antiseptik. G. Fischer, Stuttgart, 1982, 117-169
35. Franklin TJ, Snow GA (1989) Biochemistry of antimicrobial action. London: Chapman & Hall
36. Furia T, Schenkel AG (1968) New, broad spectrum bacteriostat. *Soap Chem. Spe.* 44: 47-53
37. Gilbert P, Beveridge EG, Crone PB (1980) Effect of 2-phenoxyethanol upon RNA, DNA and protein biosynthesis in *Escherichia coli* NCTC 5933. *Microbios* 28: 7-17
38. Gilbert P, Beveridge EG, Crone PB (1977) Effect of phenoxyethanol on the permeability of *Escherichia coli* NCTC 5933 to inorganic ions. *Microbios* 19: 17-26
39. Gilbert P, Beveridge EG, Crone PB (1977) The lethal action of 2-phenoxyethanol and its analogues upon *Escherichia coli* NCTC 5933. *Microbios* 19: 125-141
40. Gilbert P, Collier PJ, Brown MRW (1990) Influence of growth rate on susceptibility to antimicrobial agents: biofilms, cell cycle, dormancy and stringent response. *Antimicrob. Agents Chemother.* 34: 1865-1868
41. Gilbert P, Pemerton D, Wilkinson DE (1990) Barrier properties of the Gram-negative cell envelope towards high molecular weight polyhexamethylene biguanides. *J. Appl. Bacteriol.* 69: 585-592
42. Goldenheim PD (1993) In vitro efficacy of povidone-iodine solution and cream against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Postgrad. Med. J.* 69 (suppl. 3): 62-65
43. Goodall RR, Goldmann J, Woods J (1968) Stability of chlorhexidine solutions. *Pharm. J.* 200: 33-34
44. Gottardi W (1983) Der Gehalt an freiem Jod in wässrigen Lösungen von PVP-Jod (Polyvinylpyrrolidon-Jod). *Hyg. Med.* 8: 203-209
45. Gottardi W (2001) Iodine and iodine compounds. In: Block SS (Hrsg): Disinfection, sterilization, and preservation. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001, 159-183
46. Gottardi W (1983) Potentiometrische Bestimmung der Gleichgewichtskonzentration an freiem und komplex gebundenem Jod in wässrigen Lösungen. *Fresenius Z. Anal. Chem.* 314: 582-585
47. Harrington C, Walker H (1903) The germicidal action of alcohol. *Boston Med. Surg. J.* 148: 548-552
48. Heath RJ, Li J, Roland GE, Rock CO (2000) Inhibition of the *Staphylococcus aureus* NADPH-dependent enoyl-acyl carrier protein reductase by triclosan and hexachlorophene. *J. Biol. Chem.* 275: 4654-4659
49. Heath RJ, Rubins JR, Holland DR, Zhang E, Snow ME, Rock CO (1999) Mechanism of triclosan inhibition of bacterial fatty acid synthesis. *J. Biol. Chem.* 274: 11110-11114

50. Heeg P, Rehn D, Bayer U (1987) Alkohole. In: Kramer A, Weuffen W, Krasilnikow AP, Gröschel D, Bulka E, Rehn D (Hrsg): Handbuch der Antiseptik. G. Fischer, Stuttgart, 1987, 215-245

51. Hoang TT, Schweizer HP (1999) Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* enoyl-acyl carrier protein reductase (fabI): a target for the antimicrobial triclosan and its role in acylated homoserine lactone synthesis. *J. Bacteriol.* 181: 5489-5497

52. Hugo WB (1998) Disinfection mechanisms. In: Russell AD, Hugo WB, Ayliffe GAJ (Hrsg): Principles and practice of disinfection, preservation and sterilization. 3rd ed. Blackwell Science, Oxford, 1998, 258-283

53. Hugo WB (1979) Phenols: a review of their history and development as antimicrobial agents. *Microbiol.* 23: 83-85

54. Hugo WB, Frier M (1969) Mode of action of the antibacterial compound dequalinium acetate. *Appl. Microbiol.* 17: 118-127

55. Ikeda T, Ledwith A, Bramford CH (1984) Interaction of polymeric biguanide biocide with phospholipid membrane. *Biochim. Biophys. Acta* 769: 57-66

56. Ikeda T, Tazuke S (1985) Biocidal polycations. *Polym. Prep.* 26: 226-227

57. Ikeda T, Tazuke S, Watanabe M (1983) Interaction of biologically active molecules with phospholipid membranes: I. fluorescence depolarization studies on the effect of polymeric biocide bearing biguanide groups in the main chain. *Biochim. Biophys. Acta* 735: 380-386

58. Ismael N, El-Moug T, Furr JR, Russell AD (1986) Resistance of *Providencia stuartii* to chlorhexidine: a consideration of the role of the inner membrane. *J. Appl. Bacteriol.* 60: 361-367

59. Isquith AY, Chesbro WR (1963) Pools confluxes and transport of amino acids in *Streptococcus faecium*. *Biochim. Biophys. Acta* 74: 642-658

60. Kamml O (1921) The relation between structure and physiological action of the alcohols. *J. Am. Pharmaceut. Assoc.* 10: 87-92

61. Kampf G, Höfer M, Rüden H (1998) Inaktivierung von Chlorhexidin bei der in vitro Desinfektionsmitteltestung. *Zbl. Hyg.* 200: 457-464

62. Kampf G, Höfer M, Wendt C (1999) Efficacy of hand disinfectants against vancomycin-resistant enterococci in vitro. *J. Hosp. Infect.* 42: 143-150

63. Kampf G, Jarosch R, Rüden H (1998) Limited effectiveness of chlorhexidine based hand disinfectants against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *J. Hosp. Infect.* 38: 297-303

64. Kampf G, Jarosch R, Rüden H (1997) Wirksamkeit alkoholischer Händedesinfektionsmittel gegenüber Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Chirurg* 68: 264-270

65. Kampf G, Rudolf M, Labadie J-C, Barrett SP (2002) Spectrum of antimicrobial activity and user acceptability of the hand disinfectant agent Sterillium® Gel. *J. Hosp. Infect.* 52: 141-147

66. Kampf G, Wischnewski N, Schulgen G, Schumacher M, Daschner F (1998) Prevalence and risk factors for nosocomial lower respiratory tract infections in German hospitals. *J. Clin. Epidemiol.* 51: 485-502

67. Kanazawa A, Ikeda T, Endo T (1995) A novel approach to mode of action of cationic biocides: morphological effect on antibacterial activity. *J. Appl. Bacteriol.* 78: 55-60

68. Kleiber K, Cox AR (1986) Anwendungs-, Wirk- und Verträglichkeitsprofil eines Antimikrobikums in Kosmetika. *Parfüm. Kosmet.* 67: 72-77

69. Klemperer RMM, Ismail NTAJ, Brown MRW (1980) Effect of R-plasmid RP1 and nutrient depletion on the resistance of *Escherichia coli* to cetremide, chlorhexidine and phenol. *J. Appl. Bacteriol.* 48: 349-357

70. Kohlbecker G (1989) Toxic impurities in chlorhexidine digluconate. *Dtsch. Zahnärztl. Z.* 44: 273-276

71. Kramer A, Rudolph P, Kampf G, Pittet D (2002) Limited efficacy of alcohol-based hand rubs. *Lancet* 359: 1489-1490

72. Kruse WC, Asce M, Hsu Y (1970) Halogen action on bacteria, viruses and protozoa. National conference on progress in chemical disinfection (ASCE); Amherst, MA.

73. Kunisada T, Yamada K, Oda S, Hara O (1997) Investigation on the efficacy of povidone-iodine against antiseptic-resistant species. *Dermatology* 195: 14-18

74. Kurup TR, Wan LS, Chan LW (1991) Availability and activity of preservatives in emulsified systems. *Pharm. Acta Helv.* 66: 76-82

75. Kurup TR, Wan LS, Chan LW (1991) Effect of surfactants on the antibacterial activity of preservatives. *Pharm. Acta Helv.* 66: 274-280

76. Lacey RW, Catto A (1993) Action of povidone-iodine against methicillin-sensitive and -resistant cultures of *Staphylococcus aureus*. *Postgrad. Med. J.* 69 (suppl. 3): 78-83

77. Lambert RJ, Joynson J, Forbes B (2001) The relationship and susceptibilities of some industrial, laboratory and clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to some antibiotics and biocides. *J. Appl. Microbiol.* 91: 972-984

78. Lannigan R, Bryan LE (1985) Decreased susceptibility of *Serratia marcescens* to chlorhexidine related to the inner membrane. *J. Antimicrob. Chemother.* 15: 559-565

79. Larson E, Bobo L (1992) Effective hand degerming in the presence of blood. *J. Emerg. Med.* 10: 7-11

80. Larson EL (1995) APIC guideline for handwashing and hand antisepsis in health care settings. *Am. J. Infect. Control* 23: 251-269

81. Levy CW, Roujeinikova A, Sedelnikova S, Baker PJ, Stuitje AR, Slabas AR, Rice DW, Rafferty JB (1999) Molecular basis of triclosan activity. *Nature* 398: 383-384

82. Liu B, Wang Y, Fillgrove KL, Anderson VE (2002) Triclosan inhibits enoyl-reductase of type I fatty acid synthase in vitro and is cytotoxic to MCF-7 and SKBr-3 breast cancer cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 49: 187-193

83. Loughlin MF, Jones MV, Lambert PA (2002) *Pseudomonas aeruginosa* cells adapted to benzalkonium chloride show resistance to other membrane-active agents but not to clinically relevant antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 49: 631-639

84. Lucchini JJ, Corre J, Cremieux A (1990) Antibacterial activity of phenolic compounds and aromatic alcohols. *Res. Microbiol.* 141: 499-510

85. Luppens SB, Rombouts FM, Abee T (2002) The effect of the growth phase of *Staphylococcus aureus* on the resistance to disinfectants in a suspension test. *J. Food Prot.* 65: 124-129

86. Lyman FL, Furia T (1969) Toxicology of 2,4-trichloro-2-hydroxy-diphenyl Ether. *Industr. Med.* 38: 45-52

87. McAllister TA, Lucas CE, Mocan H, Liddell RHA, Gibson BES, Hann IM, Platt DJ (1989) *Serratia marcescens* outbreak in a paediatric oncology unit traced to contaminated chlorhexidine. *Scott. Med. J.* 34: 525-528

88. McDonnell G, Russell AD (1999) Antiseptics and disinfectants: activity, action, resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* 12: 147-179

89. McMurry LM, McDermott PF, Levy SB (1999) Genetic evidence that InhA of *Mycobacterium smegmatis* is a target for triclosan. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43: 711-713

90. McMurry LM, Oethinger M, Levy SB (1998) Overexpression of marA, soxS, or acrAB produces resistance to triclosan in laboratory and clinical strains of *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol. Lett.* 166: 305-309

91. Meade MJ, Waddell RL, Callahan TM (2001) Soil bacteria *Pseudomonas putida* and *Alcaligenes xylosoxidans* subsp. *denitrificans* inactivate triclosan in liquid and solid substrates. *FEMS Microbiol. Lett.* 204: 45-48

92. Meinche BE, Kranz RG, Lynch DL (1980) Effect of irgasan on bacterial growth and its adsorption into the cell wall. *Microbiols* 28: 133-147

93. Nakahara H, Kozukoe H (1981) Chlorhexidine resistance in *Escherichia coli* isolated from clinical lesions. *Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B.* 251: 177-184

94. Nakahara H, Kozukue H (1982) Isolation of chlorhexidine-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from clinical lesions. *J. Clin. Microbiol.* 15: 166-168

95. Pethica B (1958) Bacterial lysis: lysis by physical and chemical methods. *J. Gen. Microbiol.* 18: 473-480

96. Pietsch H (2001) Hand antiseptics: rubs versus scrubs, alcoholic solutions versus alcoholic gels. *J. Hosp. Infect.* 48: S33-S36

97. Pinter E, Rackur H, Schubert R (1984) Die Bedeutung der Galenik für die mikrobiozide Wirksamkeit von Polyvinylpyrrolidon-Jod-Lösungen. *Pharm. Ind.* 46: 640-645

98. Prütz WA (1996) Hypochlorous acid interactions with thiols, nucleotides, DNA and other biological substrates. *Arch. Biochem. Biophys.* 332: 110-120

99. Rackur H (1985) New aspects of mechanism of action of povidone-iodine. *J. Hosp. Infect.* 6: 13-23

100. Randall LP, Cooles SW, Sayers AR, Woodward MJ (2001) Association between cyclohexane resistance in *Salmonella* of different serovars and increased resistance to multiple antibiotics, disinfectants and dyes. *J. Med. Microbiol.* 50: 919-924

101. Räuchle A (1987) Triclosan. In: Kramer A, Weuffen W, Krasilnikow AP, Gröschel D, Bulka E, Rehn D (Hrsg): *Handbuch der Antiseptik*. G. Fischer, Stuttgart, 1987, 527-545

102. Regös J, Hitz HR (1974) Investigation on the mode of action of triclosan, a broad spectrum antimicrobial agent. *Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A* 226: 390-401

103. Rotter ML (1996) Alcohols for antisepsis of hands and skin. In: Ascenzi JM (Hrsg): *Handbook of disinfectants and antiseptics*. Marcel Dekker, New York, 1996, 177-233

104. Russell AD (1997) Plasmids and bacterial resistance to biocides. *J. Appl. Microbiol.* 83: 155-165

105. Russell AD, Chopra I. Understanding antibacterial action and resistance. Henel: Ellis Horwood; 1996

106. Russell AD, Day MJ (1993) Antibacterial activity of chlorhexidine. *J. Hosp. Infect.* 25: 229-238

107. Salton MRJ (1968) Lytic agents, cell permeability, and monolayer penetrability. *J. Gen. Physiol.* 52: S227-S252

108. Schenk HU, Simak P, Haedicke E (1979) Structure of polyvinylpyrrolidone-iodine (povidone iodine). *J. Pharm. Sci.* 68: 1505-1509

109. Schmidt G (1976) Die in der Kosmetik gebräuchlichen bakteriziden Wirkstoffe. Seifen, Öle, Fette, Wachse 102: 437-440

110. Schweizer HP (2001) Triclosan: a widely used biocide and its link to antibiotics. *FEMS Microbiol. Lett.* 202: 1-7

111. Severina II, Muntyan MS, Lewis K, Skulachev VP (2001) Transfer of cationic antibacterial agents berberine, palmatine, and benzalkonium through bimolecular planar phospholipid film and *Staphylococcus aureus* membrane. *IUBMB Life* 52: 321-324

112. Shaker LA, Furr JR, Russell AD (1988) Mechanism of resistance of *Bacillus subtilis* spores to chlorhexidine. *J. Appl. Bacteriol.* 64: 531-539

113. Shelanski HA, Shelanski MV (1956) PVP-iodine: history, toxicity and therapeutic uses. *J. Intern. Coll. Surg.* 25: 727-734

114. Shimizu M, Okuzumi K, Yoneyama A, Kunisada T, Araake M, Ogawa H, Kimura S (2002) In vitro antiseptic susceptibility of clinical isolates from nosocomial infections. *Dermatology* 204: 21-27

115. Sidhu MS, Heir E, Sorum H, Holck A (2001) Genetic linkage between resistance to quaternary ammonium compounds and beta-lactam antibiotics in food-related *Staphylococcus* spp. *Microb. Drug Resist.* 7: 363-371

116. Sidhu MS, Langsrud S, Holck A (2001) Disinfectant and antibiotic resistance of lactic acid bacteria isolated from the food industry. *Microb. Drug Resist.* 7: 73-83

117. Slater-Radostic C, van Aller G, Greenwood R, Nicholas R, Keller PM, deWolf WE, Fan F, Payne DJ, Jaworski DD (2001) Biochemical and genetic characterization of the action of triclosan on *Staphylococcus aureus*. *J. Antimicrob. Chemother.* 48: 1-6

118. Soberheim G (1943) Alkohol als Desinfektionsmittel. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 73: 1280, 1304, 1333

119. Stickler DJ (1974) Chlorhexidine resistance in *Proteus mirabilis*. *J. Clin. Path.* 27: 284-287

120. Stickler DJ, Thomas B, Clayton CL, Chawla JC (1983) Studies on the genetic basis of chlorhexidine resistance. *Brit. J. Clin. Pract.* 25: 23-28

121. Sykes G (1939) The influence of germicides on the dehydrogenase of *Bact. coli*. I. The succinic acid dehydrogenase of *Bact. coli*. *J. Hyg., Camb.* 39: 463-469

122. Tanner FW, Wilson FL (1943) Germicidal action of aliphatic alcohols. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 52: 138-140

123. The Soap and Detergent Association and The Cosmetic Toiletry and Fragrance Association (1995) Letter to W. Gilbertson and attachments. FDA Public Docket 75N-183H: June 13

124. The Soap and Detergent Association and The Cosmetic Toiletry and Fragrance Association (1995) Letter to W. Gilbertson and attachments. FDA Public Docket 75N-183H: June 14

125. The Soap and Detergent Association and The Cosmetic Toiletry and Fragrance Association (1995) Letter to W. Gilbertson and attachments. FDA Public Docket 75N-183H: June 15

126. Thomas B, Stickler DJ (1979) Chlorhexidine resistance and the lipids of *Providencia stuartii*. *Microbios* 24: 141-150

127. Thomas L, Maillard JY, Lambert RJ, Russell AD (2000) Development of resistance to chlorhexidine diacetate in *Pseudomonas aeruginosa* and the effect of a „residual“ concentration. *J. Hosp. Infect.* 46: 297-303

128. Tierno PM (1999) Efficacy of triclosan. *Am. J. Infect. Control* 27: 71-72

129. Todrick A, Fellowes KP, Rutland JP (1951) The effect of alcohol on the cholinesterase. *Biochem. J.* 48: 360-368

130. Traoré O, Fayard SF, Laveran H (1996) An in-vitro evaluation of the activity of povidone-iodine against nosocomial bacterial strains. *J. Hosp. Infect.* 34: 217-222

131. Vischer WA, Regos J (1974) Antimicrobial spectrum of triclosan, a broad spectrum antimicrobial agent. *Zbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg.* 226: 376-389

132. von Bruchhausen F, Damhardt G, Ebel S, Frahn AW, Hackenthal E, Holzgrabe W. Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Berlin: Springer; 1993

133. Voss A, Goroncy-Bermes P (2000) Elimination and post-disinfection transmission of *Staphylococcus aureus* from experimentally contaminated hands. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 21: 106

134. Wallhäuser KH. Praxis der Sterilisation-Desinfektion-Konservierung-Keimidentifizierung-Betriebshygiene. Stuttgart: Thieme; 1995
135. Werner H-P, Engelhardt C (1978) Problematik der Inaktivierung am Beispiel des in vitro-Tests. Hyg. Med. 3: 326-330
136. Woodcock PM (1988) Biguanides as industrial biocides. In: Payne KR (Hrsg): Industrial biocides. John Wiley & Sons, Chichester, 1988, 19-36
137. Wutzler P, Sauerbrei A (2000) Virucidal efficacy of a combination of 0.2 % peracetic acid and 80% (v/v) ethanol (PAA-ethanol) as a potential hand disinfectant. J. Hosp. Infect. 46: 304-308
138. Yamamoto T, Tamura Y, Yokota T (1988) Antiseptic and antibiotic resistance plasmid in *Staphylococcus aureus* that possesses ability to confer chlorhexidine and acrinol resistance. Antimicrob. Agents Chemother. 32: 932-935

Toxikologische Bewertung für die Hände-Desinfektion relevanter antimikrobieller Wirkstoffe

A. KRAMER, V. MERSCH-SUNDERMANN, H. GERDES,
F.-A. PITTEK UND H. TRONNIER

Gleichstellung von Hände-Desinfektionsmitteln mit Arzneimitteln

In zahlreichen Ländern (z. B. Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Schweden, Schweiz und alle osteuropäischen Länder) sind Hände-Desinfektionsmittel Arzneimitteln gleichgestellt und zulassungspflichtig. Daraus ergibt sich, dass sowohl die Wirksamkeit als auch die durch pharmakologisch-toxikologische und klinische Prüfung nachgewiesene Verträglichkeit Voraussetzungen für die Zulassung sind.

Folgende Gesichtspunkte sind für die Gleichstellung als Arzneimittel ausschlaggebend. Bei der chirurgischen Händedesinfektion soll neben der transienten die residente Hautflora so weit und so lang anhaltend wie möglich entfernt werden, um eine Infektionsübertragung während der Operation auf den Patienten zu verhindern. Dabei wird nicht nur die Hautoberfläche erfasst, sondern die Wirkung reicht in die oberen Hautschichten. Da die Mehrzahl der eingesetzten Wirkstoffe zumindest im Spurenbereich resorbiert wird, ist für Hände-Desinfektionsmittel in jedem Fall die Resorptionstoxizität entsprechend den Grundsätzen der pharmakologisch-toxikologischen Testung abzuklären.

Bei der prophylaktischen Hautantiseptik bezieht sich die antiinfektive Wirkung des Präparats ausschließlich auf den Patienten mit der pharmakologischen Zielsetzung der Infektionsverhütung durch die Keimzahlverminderung der residenten und transienten Hautflora.

Bei der hygienischen Händedesinfektion ist die Besonderheit gegeben, dass sowohl Patienten als auch Mitarbeiter vor der Übertragung von Infektionen geschützt werden sollen.

Bei allen drei Präparatengruppen werden überwiegend dieselben Wirkstoffe eingesetzt, und zwar ausschließlich auf der Körperoberfläche. Ihre pharmakologische Wirkung besteht in der Abtötung von Krankheitserregern auf der Haut, ohne diese in ihrer Funktion zu beeinträchtigen oder dauerhaft zu schädigen.

Kriterien für die Verträglichkeitsbeurteilung von Hände-Desinfektionsmitteln

Für die Bewertung der Verträglichkeit eines Hände-Desinfektionsmittels sind sowohl die im Zusammenhang mit der Registrierung erhobenen toxikologischen

Befunde und die Ergebnisse von Verträglichkeitsprüfungen zugrunde zu legen als auch das Gesamtspektrum der zu den eingesetzten Wirkstoffen vorliegenden Untersuchungsergebnisse einschließlich ggf. vorliegender Befunde über akzidentelle Vergiftungen aus dem Schrifttum zu berücksichtigen.

Für die toxikologische Beurteilung werden sowohl *in vitro* und tierexperimentelle Ergebnisse als auch Befunde an freiwilligen Probanden einschließlich ggf. vorliegender epidemiologischer Beobachtungen im Rahmen der Anwendung zugrunde gelegt.

Da bei der Händedesinfektion Wirkstoffe mit hohem Dampfdruck in die Raumluft übergehen können und in medizinischen Einrichtungen die Fenster während keimärmer Tätigkeiten geschlossen sind, ist unter dem Gesichtspunkt des Personalschutzes zumindest für flüchtige Stoffe auch die Kenntnis des MAK-Wertes von Interesse.

Schließlich ist auch die ökotoxikologische Bewertung der Wirkstoffe erforderlich, da ggf. an die Haut adsorbierte Reste von Desinfektionswirkstoffen bei nachfolgenden Händewaschungen bzw. bei Präparaten zur hygienischen Händewaschung direkt durch den Abspülprozess über das Abwasser in die Umwelt gelangen. Für kurzkettige Alkohole ist auf Grund ihrer Flüchtigkeit auf diesem Wege kein Eintrag in die Umwelt via Händedesinfektion relevant.

■ Anforderungen an die Verträglichkeit von Hände-Desinfektionsmitteln

Da die hygienische und die chirurgische Händedesinfektion mehrfach täglich über Zeiträume von Wochen, Monaten oder Jahren häufig unter Verwendung ein und des selben hierfür ausgewählten Präparats durchgeführt wird, sind an die Verträglichkeit dieser Präparate hohe Anforderungen zu stellen. Für die Nutzen-Risiko-Bewertung ist zu berücksichtigen, dass Desinfektionsmittel bestimmungsgemäß Krankheitserreger abtöten. Damit besitzen sie auch ein potenziell zytotoxisches Potenzial gegenüber Eukaryonten. Allerdings unterscheiden sich die Schutzmechanismen von Mikro- und Makroorganismus gegenüber der Einwirkung mikrobiotischer Wirkstoffe deutlich. Die Barrierefunktion der Haut wird strukturell durch die verschiedenen Hautschichten gewährleistet. Diese mechanische Barriere wird durch die physikochemische Barriere (geringer Wassergehalt des Stratum corneum, Quellfähigkeit der Hautproteine, Wasser-Lipid-System der Haut, Haut-pH, Talgsektion, ggf. neutralisierend wirkende Hautinhaltsstoffe) ergänzt [151]. Selbst wenn insbesondere lipophile Wirkstoffe die Haut im analytisch nachweisbaren Bereich durchdringen sollten, ergeben sich noch nachgeschaltete Resorptionshindernisse sowie als weitere Schutzmechanismen die Biotransformation und Elimination (vorwiegend renal).

Bei den z. Z. eingesetzten Hände-Desinfektionsmitteln ist aufgrund der dermalen flächenmäßig begrenzten Anwendung sowie fehlender oder geringer Resorption bei sachkundiger Anwendung keine systemische Gefährdung zu befürchten.

Für die Händedesinfektion werden Wirkstoffe mit hoher therapeutischer Breite benötigt. Hierzu bedarf es nicht nur der pharmakologisch-toxikologischen Prüfung der Wirkstoffe und ihrer Formulierungen, sondern auch der Informationsverarbeitung aus der sog. Postmarketing-Surveillance zu ggf. vorliegenden Beobachtungen oder Mel-

dungen über Nebenwirkungen einschließlich Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sowie zu Beobachtungen bei missbräuchlicher Anwendung. Das Beispiel des antiseptischen Wirkstoffs Hexachlorophen unterstreicht die Bedeutung der sorgfältigen Auswertung erster sich ergebender Verdachtsmomente für toxische Risiken.

Im Zeitraum von 1950 bis Anfang der 70er Jahre war Hexachlorophen vor allem in den USA das am breitesten verwendete Antiseptikum mit Einsatz u. a. in Hände-Desinfektionsmitteln und antiseptischen Seifen und galt als ungefährlich, obwohl bereits aus den 60er Jahren Beobachtungen über akzidentelle Intoxikationen nach versehentlicher oder nach therapeutischer oraler Aufnahme von Hexachlorophen sowie über Enzephalopathien nach Anwendung 3 %iger Hexachlorophen-Tensidlösungen vorwiegend bei Kindern mit ausgedehnten Verbrennungen vorlagen [148]. Auf Grund der guten Hautverträglichkeit und antiseptischen Wirksamkeit erfuhren diese Befunde jedoch nicht die entsprechende kritische Wertung. Damit kann die „Hexachlorophenstory“ geradezu als ein Schulbeispiel dafür angesehen werden, dass auch bei zunächst als sehr gut verträglich eingeschätzten antiseptischen Wirkstoffen, insbesondere wenn aufgrund der Lipophilie eine dermale Resorption möglich ist, das Risiko von Nebenwirkungen einkalkuliert werden muss. Ergeben sich im Verlauf der Anwendung eines Hände-Desinfektionsmittels oder eines in Hände-Desinfektionsmitteln eingesetzten antiseptischen Zusatzes Hinweise für ein toxisches Risiko, bedürfen diese der vertieften Überprüfung und sind nicht – wie zunächst im Falle des Hexachlorophens – zugunsten des vordergründig imponierenden klinischen Wertes einer Infektionsprophylaxe vor allem gegen *S.-aureus*-Hospitalstämme zu bagatellisieren bzw. zu ignorieren. Hierfür trägt jeder Mitarbeiter des Gesundheitswesens seine Verantwortung. Der entscheidende Wandel in der Einschätzung der Unbedenklichkeit von Hexachlorophen setzte erst nach einem tragischen Zwischenfall in Frankreich ein, als irrtümlich Talcum-Puder mit 6 % Hexachlorophengehalt eingesetzt wurde und einige Kinder starben [173]. 10 Jahre später gaben Freundt und Römer [78] eine Übersicht über perkutane und orale Hexachlorophenvergiftungen beim Menschen. Trotzdem waren zu diesem Zeitpunkt allein in Deutschland immerhin noch über 40 Hexachlorophen-haltige Präparate mit einem Wirkstoffgehalt zwischen 0,04 und 1 % zur lokalen Anwendung im Handel [78]. Erst im Ergebnis vertiefter tierexperimenteller und klinischer Studien führte die Risikobewertung dieses Wirkstoffes zu seinem weitgehenden Verzicht.

Bei Einsatz von mikrobiostatischen Wirkstoffen wie Benzalkoniumchlorid, Chlorhexidin, Hexachlorophen und Triclosan ist außerdem das Risiko einer Resistenzentwicklung gegeben, so dass zusätzlich zum toxikologischen Aspekt ihr Einsatz in Hände-Desinfektionsmitteln auch unter diesem Gesichtspunkt sorgfältig abzuwägen ist [41, 57, 115, 118, 132, 159, 168, 185, 186, 241, 268].

Hände-Desinfektionsmittel müssen folgende Anforderungen erfüllen:

- Durch die Anwendung darf sich kein Risiko einer systemisch-toxischen Gefährdung durch dermale Resorption von Rezepturbestandteilen des Hände-Desinfektionsmittels ergeben. Das betrifft nicht nur toxische Wirkungen auf bestimmte Organe, z. B. Leber, Niere oder Schilddrüse, sondern auch den Ausschluss immuno-toxischer und neurotoxischer Nebenwirkungen.
- In gleicher Weise dürfen sich keine systemischen mutagenen oder karzinogenen sowie teratogenen Risiken ergeben.

- An die Hautverträglichkeit sind wegen der wiederholten langfristigen Anwendung der Hände-Desinfektionsmittel höchste Ansprüche zu stellen. Das ist auch deshalb unerlässlich, da eine gesunde gepflegte Haut Voraussetzung für den Erfolg der Händedesinfektion ist, d. h. hohe Keimzahlreduktionsraten sind nur auf gesunder Haut an den Händen erreichbar [180].
- Da beruflich stark beanspruchte Haut häufig Mikroläsionen aufweist, kommt dem Merkmal der Wundverträglichkeit der eingesetzten Wirkstoffe zumindest eine indirekte Bedeutung zu.
- Hände-Desinfektionsmittel dürfen keine allergene Potenz besitzen.
- Ebenso sind phototoxische und photosensibilisierende Nebenwirkungen auszuschließen.
- Auf Grund der mehrmals täglichen Anwendung über lange Zeiträume darf keine karzinogene Gefährdung des Hautorgans gegeben sein.
- Für Wirkstoffe mit hohem Dampfdruck ist die Möglichkeit einer inhalativen Gefährdung zu überprüfen.
- Schließlich sind anaphylaktische Reaktionen im Umgang mit Hände-Desinfektionsmitteln bei der Risikoanalyse zu berücksichtigen.

■ Schwerpunkte der Verträglichkeitsprüfung

Die präklinische und die klinische toxikologische Testung der eingesetzten Wirkstoffe und Präparate sind inhärenter Bestandteil der Entwicklung und Zulassung eines Hände-Desinfektionsmittels.

Die präklinische Toxizitätstestung umfasst *in vitro* und tierexperimentelle Methoden. Für letztere sind die Prinzipien im Tierschutzgesetz (Sektion S § 7) festgelegt [269]. Danach sind tierexperimentelle Untersuchungen nur zulässig, wenn sie unerlässlich zur Klärung der Fragestellung sind und das Ergebnis nicht auf anderem Weg, z. B. durch *in vitro* Methoden, zu erhalten ist. Durch das Tierschutzgesetz wurde die Guideline des „Committee for Proprietary Medicinal Products“ (CPMP/SWP) [46] auf eine rechtlich verbindliche Grundlage gestellt. Die grundsätzliche Prüfstrategie ist durch das Deutsche Arzneimittelgesetz vorgegeben und wird durch eine Reihe nationaler und internationaler Richtlinien und Empfehlungen präzisiert, z. B. der Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) [213], der International Conference on Harmonization (ICH) [127] oder der Commission of the European Community (EEC) [71].

Derzeit gibt es keine allgemein anerkannte Teststrategie bzw. keinen vorgegebenen Prüfablauf zur präklinischen und klinischen Verträglichkeitsprüfung von Hände-Desinfektionsmitteln. Maurer [183] sowie Dykes und Pearse [65] geben einen Überblick zur Verträglichkeitsprüfung von Dermatika und Kosmetika. Beide Beiträge beginnen mit der Aussage, dass die Testung der Toxizität und Unbedenklichkeit Voraussetzung für die Registrierung bzw. Zulassung von Dermatika und Kosmetika ist. Das trifft in identischer Weise für Hände-Desinfektionsmittel zu.

Da die Zulassung als Arzneimittel Voraussetzung für die Registrierung und das Inverkehrbringen eines Hände-Desinfektionsmittels ist, werden durch die Zulassungsbehörde eine toxikologische Risikobewertung und der Nachweis der Unbedenklichkeit verlangt. Im Interesse der Anwendersicherheit erscheint es jedoch sinnvoll, nachdem für Desinfektionsmittel die Wirksamkeitsprüfung auf europäischer Ebene geregelt ist [142], auch den Ablauf der Verträglichkeitsprüfung in Verbindung mit methodischen Empfehlungen und der Festlegung geeigneter Beurteilungskriterien national und international einer Vereinheitlichung zuzuführen.

Datensammlung

Zunächst muss bei der toxikologischen Bewertung eines Händedesinfektionsmittels überprüft werden, ob es sich bei den eingesetzten Wirk- und Hilfsstoffen um bereits bekannte Verbindungen handelt, die schon in anderen Hände-Desinfektionsmitteln oder in Dermatika und Kosmetika eingesetzt werden. Sofern das zutrifft, sind die im Schrifttum über die eingesetzten Wirkstoffe verfügbaren Daten zu Pharmakokinetik, Toxizität und Koergismus sowie zu physikochemischen Eigenschaften zum Ausschluss unerwünschter galenischer Interaktionen zu recherchieren. Auf der Basis der vorgesehenen Einsatzkonzentration in der Gebrauchsverdünnung ist die therapeutische Breite (d. h. der Abstand zwischen erforderlicher Konzentration zur Erzielung eines sicheren Desinfektionseffekts und der Schwellenkonzentration für irritative bzw. toxische Effekte) abzuschätzen. In diese Bewertung ist auch die Relevanz der eingesetzten Testmodelle einzubeziehen.

Unerlässlich ist die Kenntnis folgender Eigenschaften:

- Schwellenkonzentration für akute und chronische Hautreizungen,
- Sensibilisierungspotenz,
- dermale Resorption,
- mutagene, karzinogene und teratogene Potenz.

Wirkstoffabhängig sind u. U. folgende weitere Risiken zu analysieren:

- Phototoxizität und Photoallergenität,
- Neurotoxizität,
- Resorptionstoxizität für spezielle Organe (z. B. Schilddrüsenbeeinflussung durch resorbiertes Iod),
- Inhalations- und Lungentoxizität.

Die Datensammlung bzw. die in Auswertung der Datensammlung durchgeführte toxikologische Prüfung eines Hände-Desinfektionsmittels soll die Beantwortung folgender Fragen ermöglichen [183]:

- Gibt es Anhaltspunkte für lokale und systemische Nebenwirkungen des neuen Präparats?
- Welches sind die Ziel-Organe toxischer Wirkungen nach systemischer Exposition mit der neuen Verbindung (z. B. ermittelt im Rahmen der akuten Toxizitätstestung)?

- Wie ist die tierexperimentelle Exposition im Vergleich zur realen Exposition bei der Anwendung einzuschätzen?
- Gibt es einen Sicherheitsabstand zwischen der geringsten toxischen Dosis im Tierversuch und der maximal abschätzbaren Exposition bei der Anwendung?
- Sind die toxikokinetischen Eigenschaften des/der Wirkstoffe(s) vergleichbar mit der Kinetik im menschlichen Organismus?

Planung des Prüfablaufs

In Abhängigkeit von den verfügbaren Ergebnissen zur toxikologischen Charakteristik der eingesetzten Wirkstoffe muß der Prüflauf für die vorgesehene Formulierung eines Hände-Desinfektionsmittels mit Auswahl der Prüfmethoden und Prüfkonzentrationen festgelegt werden. Dabei sollte der Schwerpunkt auf *in vitro* Methoden liegen. Tierexperimentelle Untersuchungen sind nur mit gezielter Fragestellung durchzuführen [46]. In jedem Fall ist abschließend die klinische Verträglichkeitsprüfung an freiwilligen Probanden durchzuführen.

Die Notwendigkeit der zu planenden Prüfungen bei lokal anzuwendenden Präparaten ergibt sich aus den Grundsätzen der Arzneimittelrichtlinien bzw. aus der Richtlinie 75/318 EEC [53]: „Sofern ein Arzneimittel zur lokalen Anwendung bestimmt ist, muss seine systemische Resorption untersucht werden, wobei ebenfalls die mögliche Anwendung des Erzeugnisses auf geschädigter Haut sowie die Resorption durch sonstige einschlägige Oberflächen zu prüfen ist. Nur wenn die systemische Resorption unter diesen Umständen nachweislich unerheblich ist, können die Untersuchungen auf systemische Toxizität bei wiederholter Verabreichung, die Untersuchungen auf Toxizität am Fötus sowie die Untersuchung auf Fortpflanzungsfähigkeit unterbleiben“. Das trifft auch für Hände-Desinfektionsmittel zu. In der „Note for Guidance on Non-Clinical Local Tolerance Testing of Medicinal Products“ [49] wird folgende Aussage gemacht: „Generally, no further studies for the evaluation of systemic toxicity will be required in circumstances where:

- Absorption of the product can be demonstrated to be so low, that the possibility of systemic effects can effectively be ruled out.
- The product is absorbed, but its systemic toxicity has previously been adequately investigated.“

Des Weiteren wird gefordert, dass „in jedem Fall die Versuche über die lokale Verträglichkeit bei wiederholter Applikation besonders sorgfältig durchgeführt werden und von histologischen Untersuchungen begleitet sein müssen.“ Da eine Probebiopsie bei der Erprobung an freiwilligen Probanden nicht zumutbar ist, können derartige Untersuchungen nur im Rahmen tierexperimenteller Prüfungen durchgeführt werden. Bei der tierexperimentellen Irritationsprüfung von Hände-Desinfektionsmitteln ist dieses Vorgehen allerdings bisher nicht üblich und u. E. nicht erforderlich, sofern es sich bei der Einführung eines neuen Präparats um eine Kombination von an sich für diesen Anwendungszweck bereits eingesetzten Wirkstoffen handelt.

Weiterhin sind in jedem Fall die Möglichkeit der Sensibilisierung sowie das kanzerogene Potenzial bei lokaler Anwendung gemäß Abschnitt II E der Richtlinie

75/318 [53] zu untersuchen. Die Bedingungen der Karzinogenitätsprüfung werden in der ICH „Note for Guidance on the Need for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals“ [47] diskutiert.

Bei der Konzipierung des Prüfablaufs ist zu beachten, dass die Testprotokolle fortlaufend weiterentwickelt werden, weshalb auf ausgewählte web-Adressen verwiesen werden soll:

- OECD (Paris) <http://www.oecd.org/ehs/test/testlist.htm>
- Europe (London) <http://dg3.eudra.org/F2/eudralex/index.htm>
- FDA (USA) <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>

Die ICH Guidelines sind sowohl in der Datenbank der FDA als auch der EEC enthalten.

Methodische Grundsätze

In vitro-Methoden

Zytotoxizität

Für toxikologische Untersuchungen können Zellen, Gewebe oder Organe eingesetzt werden. Dabei stehen Zellen als Primärkultur (frisch isolierte Zellen) oder als permanente Zelllinien (mit unbegrenzter Lebensdauer) zur Verfügung. Letzteres hat den Vorteil, dass keine Tiere zur Gewebe- oder Organgewinnung geopfert werden müssen.

Die Prüfung in der Zellkultur beruht auf der Modellvorstellung, dass die für jede Zelle gleichermaßen lebenserhaltenden Prozesse des basalen Zellstoffwechsels in Verbindung mit Membrantransport und -permeabilität, Atmung, Proteinsynthese und anderen Zellfunktionen in vergleichbarer Weise wie *in vivo* beeinflusst werden. Die Anwendung semiquantitativer und quantitativer Methoden ermöglicht die Berechnung der sog. Inhibitionskonzentration (IC), die eine Kalkulation der LD₅₀ gestattet [104]. Voraussetzung für die statistische Überprüfung ist die Umrechnung von Wirkkonzentrationen in mmol/l (IC₅₀) bzw. mmol/kg KM (LD₅₀).

Halle [104, 105] hat für eine Reihe antimikrobieller Wirkstoffe derartige Zusammenhänge mit Hilfe des einfachen linearen Regressionsmodells und der Korrelationsanalyse überprüft. Diese Zusammenhänge wurden von Bondesson et al. [24] sowie Clemedson et al. [43, 44] in multizentrischer Evaluation mit folgender Hypothesenbildung bestätigt:

- Die Mehrzahl chemischer Agentien verursacht die Toxizität im Säugetierorganismus bzw. im Menschen durch sog. basale Zytotoxizitätsmechanismen.
- Diese basale Zytotoxizität kann in nicht differenzierten permanenten Zelllinien erfasst werden, wobei mehr humane als tierische Zelllinien eingesetzt werden sollten.

Mit Hilfe der IC₅₀-Bestimmung ist es möglich, die LD₅₀ abzuschätzen [105–108]. Dadurch ist eine Reduktion der Zahl von Versuchstieren im Rahmen der Prüfung der akuten Toxizität möglich. Wenn dieses Vorgehen mit modernen Verfahren der Biostatistik kombiniert wird, wie z. B. dem Näherungsverfahren der sog. approximativen LD₅₀-Ermittlung, kann die Tierzahl noch weiter reduziert werden [148].

Bei Geerling et al. [86] wird ein kurzgefasster Überblick über zelluläre Testsysteme und Assays gegeben, der den Zugang zu weiterführender Literatur eröffnet.

Irritation

Die Standardmethode zur Irritationsprüfung *in vitro* ist der Hühnereitest an der Chorioallantoismembran (HET-CAM). Diese Methode ist als Vorhersagetest zur Reizwirkung geeignet und vermag die Tierzahl im klassischen Draize-Test am Kaninchenauge auf 3 Tiere zu reduzieren. Da die Prüfung im Draize-Test mit der Schwellenkonzentration der Reizwirkung durchgeführt werden kann, hält sich die Belastung der Tiere auf einem Minimum. Nach Gettings et al. [88] beträgt die Sensitivität des HET-CAM 100 % und die Spezifität 71 %. Bei der Testung von 92 Detergentien im HET-CAM und im Draize-Test ergab sich bzgl. der Klassifikation der Reizwirkung 88 mal Übereinstimmung, 5 mal waren die Resultate falsch negativ, einmal falsch positiv [266]. Allerdings können bei Chemikalien mit mäßiger Reizwirkung die Prüfergebnisse zwischen verschiedenen Laboratorien z. T. stark differieren [33].

Auch für die orientierende Einstufung der Reizwirkung eines Hände-Desinfektionsmittels wird z. T. der HET-CAM eingesetzt. Dafür wäre jedoch als Voraussetzung zu fordern, dass die Reizwirkung eines Prüfpräparats auf einen Standard bezogen wird, da alkoholische Präparate in der Anwendungskonzentration eine hohe Reizwirkung im HET-CAM besitzen. Untersuchungen zur Auswahl eines geeigneten Standards wurden bisher nicht durchgeführt, so dass sich die Ergebnisse des HET-CAM mit Hände-Desinfektionsmitteln derzeit kaum einordnen lassen.

Als Standard käme 60 % Isopropanol in Betracht, da er auch für den Praxistest auf Wirksamkeit als Referenz dient (s. Kap. 2). Da Fertigrezepturen alkoholischer Hände-Desinfektionsmittel hautpflegende Zusätze enthalten sollten, erscheint es sinnvoll, bei der Prüfung eines Hände-Desinfektionsmittels im HET-CAM eine signifikant bessere Verträglichkeit als für den Standard zu verlangen.

Durch Videoaufzeichnung des Reaktionsverlaufs im HET-CAM ist eine morphometrische Auswertung mit Quantifizierung der Reizwirkung möglich [238]. Damit lassen sich folgende Aussagen gewinnen:

- Aufgrund des Mittelwertvergleichs ist eine statistisch gesicherte Zuordnung zu einzelnen Schweregraden möglich.
- Beim Vergleich von Präparaten mit geringen Unterschieden der Reizwirkung übertrifft die morphometrische Auswertung bei ausreichendem Stichprobenumfang ($n = 15$) die stereomikroskopische Beurteilung an Sensitivität. Damit ist der HET-CAM z. B. geeignet, den Einfluss von zur Verbesserung der Hautverträglichkeit deklarierten Zusätzen zu alkoholischen Formulierungen nachzuweisen und im Rahmen von Entwicklungsarbeiten Rezepturvarianten mit vergleichsweiser geringerer Irritationspotenz auszuwählen.
- Ein weiterer Vorteil ist die Beobachter-unabhängige Objektivität.

Der Draize-Test ist für die Ermittlung der Irritationspotenz von Hände-Desinfektionsmitteln als nicht relevant anzusehen und daher aus ethischen Gründen für diese Fragestellung abzulehnen.

Phototoxizität

Gibt es Anhaltspunkte für die Photoinstabilität eines Desinfektionswirkstoffs oder bestehen Strukturähnlichkeiten mit bekannten phototoxischen Verbindungen (z. B. halogenierte Salicylanilide), sollte die Phototoxizität untersucht werden. In der

„Note for Guidance on Photosafety Testing“ [50] wird festgestellt, dass die Prüfung der Phototoxizität für solche Verbindungen angebracht ist, die UV im Wellenlängenbereich von 270-700 nm absorbieren und sich in lichtexponierten Arealen anreichern können.

Zur *in vitro*-Prüfung ist der 3T3 NRU Phototoxizitätstest offiziell von der EU-Kommission akzeptiert [208]. Nach Inkubation von Zellkulturen mit unterschiedlichen Konzentrationen einer Prüfsubstanz wird die zytotoxische Wirkung sowohl ohne als auch nach Bestrahlung mit UV-Licht bestimmt. Die Lebensfähigkeit der Zellen wird anhand der Einlagerung des Farbstoffes Neutralrot in die Zellen nachgewiesen. Bei einer deutlichen Steigerung der zytotoxischen Wirkung der Prüfsubstanz durch die UV-Behandlung (5-fach und mehr) gilt die Substanz als phototoxisch. Fällt dieser Test negativ aus, ist für Hände-Desinfektionsmittel keine tierexperimentelle Überprüfung erforderlich.

Präklinische systemische Toxizitätsprüfung

Die Dokumentation muss die akute Toxizität (geprüft an 2 oder mehr Säugetierspezies mit 2 Arten der Applikation), die subchronische und chronische Toxizität (wiederum 2 Säugetierspezies, davon ein Nichtnager), die Mutagenität (ggf. *in vitro* Protokolle ausreichend), Karzinogenität (bei fehlender Resorption nur Prüfung bei dermaler Applikation) und bei dermaler Resorption die Teratogenität sowie pharmakokinetische Eigenschaften (Resorption, Verteilung, Metabolisierung, Elimination) umfassen [53]. In der ICH Guideline [127] ist die Prüfzeit für die wiederholte Applikation (Tab. 1) mit detaillierten Informationen zu Prüfhalten (Hämatologie, klinische Chemie, Histopathologie) angegeben [weitere Details in 48]. Sofern allerdings bekannte und damit toxikologisch charakterisierte Wirkstoffe eingesetzt werden, kann nach unserer Auffassung die tierexperimentelle Prüfung der akuten, subchronischen und chronischen Toxizität entfallen, und es genügt die Ermittlung der IC₅₀ in der Zellkultur, um die Verträglichkeit der Rezeptur beurteilen zu können.

Da das Nervensystem besonders empfindlich auf Noxen reagiert, jedoch durch seine Kompensationsfähigkeit in der Lage ist, schädliche Einflüsse bzw. Dysfunktion-

	Dauer der klinischen Anwendung	Mindestdauer der wiederholten Applikation	
		Nagetier	Nichtnager
Phase I u. II ⁽¹⁾	einmalig	2-4 Wo	2 Wo
	bis zu 1 Mo	1 Mo	1 Mo
	bis zu 3 Mo	3 Mo	3 Mo
	bis zu 6 Mo	6 Mo	6 Mo
	> 6 Mo	6 Mo	chronisch
Phase III (Europa)	bis zu 1 Mo	3 Mo	3 Mo
	bis zu 3 Mo	6 Mo	3 Mo
	> 3 Mo	6 Mo	chronisch

Tab. 1: Prüfzeit für die subakute und chronische Toxizitätsprüfung gemäß ICH [127]

⁽¹⁾ analog für Phase III in USA und Japan

nen lange Zeit unbemerkt zu lassen, kann in Abhängigkeit von dem Gesamtwissen über einen Desinfektionswirkstoff ggf. der Ausschluss eines neurotoxischen Risikos sinnvoll sein, damit es keine Wiederholung des Hexachlorophendesasters gibt. Hierbei ist als zusätzlicher Gesichtspunkt für eine Überprüfung zu bedenken, dass nach Erkennung einer Funktionsbeeinflussung oder Schädigung des ZNS häufig die Identifikation der auslösenden Ursache nicht mehr möglich ist [260]. Beunruhigend ist in diesem Zusammenhang die Aussage von Landrigan et al. [162], wonach von seinerzeit insgesamt 70000 handelsüblichen Chemikalien nur etwa 10 % auf neurotoxische Nebenwirkungen untersucht waren. Die National Academy of Sciences schätzte, dass für ca. 78 % von 12860 kommerziell genutzten Chemikalien, die mit einem Produktionsvolumen von über einer Million amerikanischen Pfund (pounds) im Jahr hergestellt werden, inadäquate toxikologische Daten existieren [270].

1992 prüfte das European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC) den Bestand an Testmethoden zur Erfassung eines neurotoxischen Potenzials und diskutierte die Bewertung von im Tierversuch potenziell neurotoxischen Substanzen [68]. Standardisierte toxikologische Studien am Tier können Zielorgane identifizieren und behandlungsrelevante Effekte herausstellen, die alle Organe inklusive Nervensystem betreffen. Auf diese Weise existiert eine beträchtliche Anzahl von neurotoxischen Daten. Jedoch ist es nicht problemlos, eine einfache Screening-Methode aufzustellen, die auf direktem Weg zur Aufdeckung eines ungünstigen Effekts einer chemischen Substanz auf das System der Nervenzellen führt. Das Design einer neurotoxischen Studie sollte nach Auffassung der Weltgesundheitsorganisation [289] folgende Zielstellungen beinhalten, um interpretierbare Daten zu erhalten:

- Identifikation, ob das Nervensystem durch die Testsubstanz alteriert wird,
- Charakter der Alteration in Bezug auf die Exposition mit der Testsubstanz,
- Feststellung, ob das Nervensystem primäres Target für die Testsubstanz darstellt,
- Determinierung von Dosis- und Zeit-Effekt-Verhältnissen zur Festsetzung eines NOEL bzw. eines LOEL, d. h. Evaluation einer Schwellendosis, bei der neurotoxische Effekte, aber keine anderen Nebenwirkungen auftreten.

Testkategorie	Untersuchungsanliegen	Beispiele für Testmethoden
1. Ordnung	Primäre Untersuchung auf Neurotoxizität ohne Kenntnis der neurotoxischen Wirkungen	akute Toxizitätstests, Verhaltenstests: • open-field-Test • animal activity-meter Test
2. Ordnung	Identifikation des Zielorgans, basierend auf der Kenntnis der Art des neurotoxischen Effektes, nicht aber des Wirkungsmechanismus	Aufdeckung peripherer Neuropathien, Untersuchung der Lernfähigkeit (Labyrinthversuch)
3. Ordnung	Gewinnung detaillierter Kenntnisse des Mechanismus des toxischen Effekts	spezielle Verhaltenstests, Esteraseaktivitätsmessung zur Einschätzung des neurotoxischen Potenzials von Organophosphaten

Tab. 2: Rangfolge der Neurotoxizitätstestung [nach 62]

Bei ersten Untersuchungen von Substanzen mit Verdacht auf Neurotoxizität werden in den Standard-Toxizitäts-Tests Veränderungen der Morphologie, des Verhaltens und der Organfunktion bewertet. Dabei müssen relativ hohe Dosen verwendet, unterschiedliche Dauer und Arten der Exposition berücksichtigt sowie verschiedene Tierspezies mit Geschlechtertrennung und verschiedene Altersgruppen untersucht werden. Die spezifische neurotoxikologische Auswertung beinhaltet eine Vielzahl von Methoden, wie Untersuchung von Verhalten, Elektrophysiologie, Neuropathologie, Neurobiochemie sowie *in vitro*-Tests [68]. Zur Einteilung der Methoden eignet sich das System nach Dewar [62; Tab. 2].

Präklinische lokale Toxizitätsprüfung

Die Dokumentation sollte folgende Inhalte umfassen: Hautirritation bei einmaliger und wiederholter Applikation, Sensibilisierungspotenz, karzinogene Potenz bei dermaler Applikation, dermale Resorption, ggf. Phototoxizität und Photosensibilisierungspotenz [71].

Irritationspotenz

Üblicherweise wird die Hautverträglichkeit von Hände-Desinfektionsmitteln im Semi-Okklusiv-Test auf dem Rücken von Kaninchen bei 4 h Exposition geprüft [OECD Protokoll 404, 207]. Hierbei ergibt sich im allgemeinen die Einstufung nicht oder gering irritativ. Sofern es sich um bekannte Wirkstoffe in Kombination mit Alkoholen handelt, ist die Notwendigkeit dieser tierexperimentellen Prüfung infrage zu stellen. U. E. ist die orientierende Einstufung der Reizwirkung im HET-CAM als Voraussetzung für die klinische Prüfung an freiwilligen Probanden als ausreichend anzusehen.

Dermale Sensibilisierungspotenz

Diese Eigenschaft ist nur für neue bzw. ggf. auch für bisher nicht in Hände-Desinfektionsmitteln aber in anderen Bereichen eingesetzte Wirkstoffe zu prüfen, sofern für diese keine ausreichenden Daten zum Allergierisiko bei dermaler Anwendung vorliegen. Hierfür sind validierte Tests einzusetzen. Bevorzugte Prüfmethode ist der Maximisationstest am Meerschweinchen nach Magnusson und Kligman [177].

Bei potenziell photosensibilisierenden Wirkstoffen ist bei unzureichender Datenlage ggf. die Testung der photosensibilisierenden Potenz ebenfalls am Meerschweinchen durchzuführen [183].

Klinische Verträglichkeitsprüfung

Die klinische Verträglichkeit wird an freiwilligen Probanden geprüft (im allgemeinen bei Personen ohne berufliche Exposition mit Hände-Desinfektionsmitteln). Hierfür wird der Patch-Test bei hautgesunden Personen bei einmaliger Applikation am Rücken für die Expositionsdauer von 48 h durchgeführt. Zum Vergleich wird üblicherweise 0,25 % Natriumlaurylsulfat als obligates mildes Irritans mitgeführt [65]. Sofort nach Expositionsende und ein zweites Mal nach 24 h werden durch den Prüfarzt allergische oder irritative Hautreaktionen abgelesen. Gleichzeitig sollte eine

Selbstbewertung subjektiver Empfindungen wie Rauigkeit, Austrocknung, Rückfettung, Juckreiz und Brennen in die Beurteilung einfließen.

Für schwache Irritantien kann als sensitivere Methode die kumulative hautirritative Wirkung, z. B. als Tempus irritans 50 (mittlere Irritationszeit, IT₅₀) ermittelt werden. Dabei erwies sich z. B. Chloramin 2 % deutlich irritativer als Desinfektionsmittel auf Basis von Phenol oder Peressigsäure [11]. Bis auf diese Studie sind uns keine Untersuchungen von Hände-Desinfektionsmitteln in vergleichbarer Form bekannt, so dass das methodische Vorgehen, falls die Aufnahme eines kumulativen Tests für diese Präparategruppe in die Testhierarchie erwogen werden sollte, erst erarbeitet werden müsste.

Wegen der Praxisrelevanz erscheint es uns abschließend notwendig, den Einfluss wiederholt durchgeführter Händedesinfektionen direkt an der Hand zu ermitteln. Hierfür kommen folgende Messparameter in Betracht: Transepidermaler Wasser- verlust (TEWL), Hautfeuchtigkeit, Lipidgehalt der Haut, pH-Wert, Schuppung, Rauigkeit (z. B. Dokumentation mittels Silikon-Imprint-Methode oder gemäß DIN) und Erythemauslösung [117, 273–279]. Bei der Prüfung von 6 alkoholischen Hände-Desinfektionsmitteln in einer klinischen Doppelblindstudie ergaben sich für TEWL, Hautfeuchtigkeit, Lipidgehalt und pH-Wert keine signifikanten Unterschiede. Dagegen waren in der Akzeptanzbewertung signifikante Unterschiede bei den Parametern Rückfettung bzw. Austrocknung feststellbar [149]. Auch für diese Art von Testung ist als Voraussetzung zur Vergleichbarkeit und Einordnung von Prüfergebnissen das methodische Vorgehen zu standardisieren und ein Referenzprodukt mitzuführen.

■ Toxische Risiken bei der Anwendung von Hände-Desinfektionsmitteln

Gefährdung der Haut

Die Händedesinfektion ist mit einem Spagat vergleichbar: Zum einen müssen die biologischen Strukturen der Mikroorganismen so beeinflusst werden, dass sie inaktiviert werden, zum anderen dürfen aber die grundsätzlich aus gleichem Material bestehenden Zellen der Haut nicht oder möglichst wenig tangiert werden. Das ist nur realisierbar, weil die menschliche Haut physiologisch auf die Abwehr exogener Noxen eingerichtet ist, Mikroorganismen im Vergleich dazu aber weitaus schutzloser dem Desinfektionsmittel ausgeliefert sind.

Generell ist feststellbar, dass Zahl und Schwere der durch Hände-Desinfektionsmittel verursachten Hautschäden im Laufe der letzten Jahrzehnte rückläufig sind. Ursache dafür sind außer der Einführung verträglicher Desinfektionsmittel und der Auswahlmöglichkeit zwischen verschiedenen Rezepturen die Verfügbarkeit verträglicher Schutzhandschuhe, die Möglichkeit der gezielten Prophylaxe gegenüber Hautschäden einschließlich der Berufseignungsuntersuchung, die bisher nur für Pflegeberufe durchgeführt wird, und die höhere Compliance für eine regelmäßige Hautpflege [274].

Bei jeder Händewaschung kommt es zur Beeinträchtigung des Wasser-Lipid-Mantels der Hautoberfläche mit Verlust wasserlöslicher Feuchthalter wie Aminosäuren, aber auch antimikrobieller Schutzfaktoren wie von Dermicidin (antibiotisch wirkendes Peptid), α -Pyrrolidoncarbonsäure oder von Reaktionspartnern der Peroxidasesysteme wie Thiocyanat. Erfolgt die Waschung in rascher Folge, kann sich dieser Schutzfilm nicht ausreichend regenerieren, und es kommt zur Schädigung der Barrierefunktion der Hornschicht durch Herauslösen vor allem der interzellulären Kittsubstanzen. In der Folge wird die Haut sowohl für Wasserdampfverluste aus dem Organismus als auch für sie penetrierende chemische Noxen durchlässiger. Gleichzeitig trocknen die „Zellen“ der Hornschicht aus. Dadurch bricht die Hornschicht mikroskopisch und klinisch sichtbar auf. Es entstehen Entzündungszeichen in der Epidermis und der Cutis mit Verhornungsstörungen, an deren Ende eine nicht mehr nur durch Hautpflege reversible Ekzematisation steht. Außerdem wird die Haut anfälliger gegen Infektionen mit allen damit verbundenen Folgen.

Von besonderer Bedeutung für das Entstehen toxischer Reaktionen ist der Verlust der Barrierefunktion des Stratum corneum conjunctum als Folge der Störung oder Zerstörung der interzellulären Lipiddoppelschichten. Die palisadenförmig angeordneten polaren Lipide vom Ceramidtyp bieten normalerweise Schutz gegen das Eindringen wasserlöslicher und fettlöslicher Noxen und garantieren eine ausreichende Hydratisierung der Hornzellen. Die als Erhöhung des transepidermalen Wasserverlusts der Haut in Erscheinung tretende Störung lässt sich durch Hautschutz und Pflegeprodukte vermindern (Abb. 1).

Klinisch kommt es in der Anfangsphase zur Ausbildung einer rauen, schuppigen Haut (Abb. 2), später bricht die Haut auf. Es kommt zur entzündlichen Injektion unter dem Bild des sog. „Etat craquelé“ (Abb. 3). Dieser Zustand ist durch die Anwen-

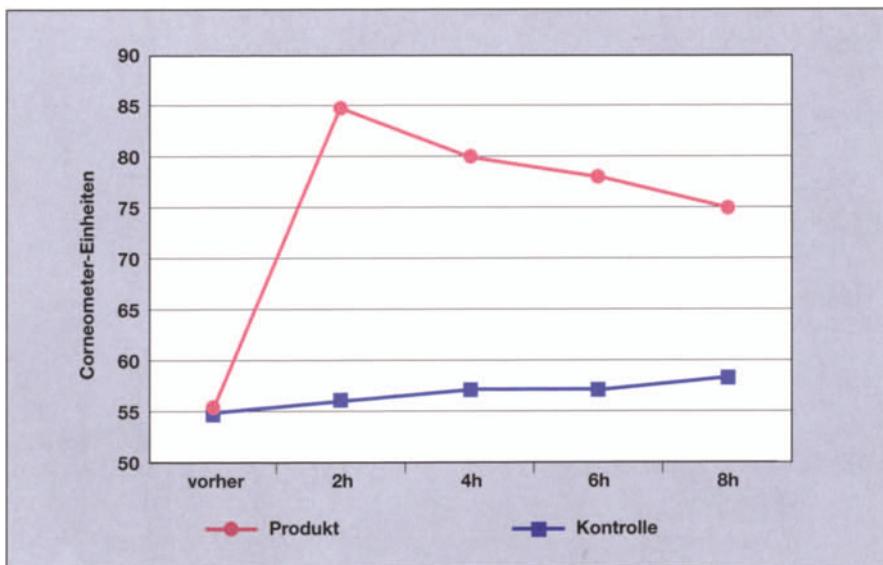


Abb. 1: Hydratation (Soforteffekt) des Stratum corneum durch Anwendung einer Pflegelotion (Messung mit Corneometer, n = 80/Gruppe)

dung von Pflegeprodukten noch reversibel beherrschbar [271, 273, 276, 279]. Schließlich gehen die entzündlichen Veränderungen in ein Ekzem über (Abb. 4) und im Bereich stärkerer Keratinisierung wie an den Handinnenflächen kommt es durch Austrocknung und Verhornteungsstörungen zum Bild des hyperkeratotisch-rhagadiformen Handekzems (Abb. 5). Solche Hautveränderungen sind jedoch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch von Hände-Desinfektionsmitteln auf gesunder Haut in Verbindung mit regelmäßiger Hautpflege und Reduzierung der Frequenz des Händewaschens auf das mögliche Minimum nicht zu erwarten [117]. Sie kommen aber immer wieder beim Reinigungspersonal vor allem dann vor, wenn die Schutzmaßnahmen bei der Durchführung der Flächendesinfektion (Schutzhandschuhe, Hautschutz) nicht eingehalten werden und keine ausreichende Hautpflege durchgeführt wird.

Die problematischste Gruppe der durch Desinfektionsmittel verursachten Hautveränderungen stellen die dyshidrotischen atopischen Handekzeme dar. Hierbei kommt es bereits bei normalem Gebrauch von Hände-Desinfektionsmitteln, der von Hautgesunden reaktionslos vertragen wird, aufgrund der mit der atopischen Diathese verbundenen erhöhten Hautempfindlichkeit zu klinisch typischen Hautschäden.

Bei der Atopie handelt es sich um eine genetische Störung mit multifaktoriellen Auswirkungen u. a. auf die Haut. Die Störung an der Haut unter dem klinischen Bild des endogenen Ekzems oder der atopischen Dermatitis wird durch Allergene, Infektionen, Irritantien und Klimaeinflüsse exogen ausgelöst oder verstärkt. Der Atopiker hat eine trockene Haut mit verminderter Barrierefunktion und gleichzeitig erhöhte Reaktionsbereitschaft u. a. auf irritative Noxen [15, 255, 258].



Abb. 2: Entwicklung einer toxicisch-irritativen Reaktion durch Tenside mit Schuppenbildung und Zunahme der Hautrauhigkeit



Abb. 3: Etat craquelé



Abb. 4: Toxisch-irritatives Ekzem (sog. Abnutzungsdermatose)



Abb. 5: Hyperkeratotisch-rhagadiformes Handekzem

Das typische klinische Bild ist das sog. dyshidrosiforme Handekzem. Es beginnt mit stark juckenden Bläschen an den Seitenkanten der Finger, die auf die Fingergrücken und später die Handrücken übergreifen (Abb. 6). Die erhöhte Empfindlichkeit einer solchen Haut gegen Wasser, aber auch gegen Tensidlösungen im Vergleich zu normal empfindlichen Probanden zeigt die Auswertung eines Irritationstests mit wesentlich erhöhten TEWL-Werten für Atopiker nach wiederholter Anwendung der Testlösungen [277]. Der Abfall am 5. Tag in der Gruppe mit Applikation von 5 % Natriumdodecylsulfat ist dadurch bedingt, dass wegen der aufgetretenen Hautreaktionen bei dieser Gruppe nach dem 4. Tage nicht erneut irritiert wurde (Abb. 7).

Der größte Teil der heute zu beobachtenden Nebenwirkungen durch Hände-Desinfektionsmittel ist auf die erhöhte Hautempfindlichkeit von Atopikern zurückführbar. Hier muss für jeden Einzelfall – möglichst schon im Vorfeld bei der Berufswahl – entschieden werden, ob der Betroffene für eine Tätigkeit mit intensivem Wasser- und/oder Desinfektionsmittelkontakt geeignet ist. Treten bereits in der Ausbildung entsprechende Veränderungen auf, muss ein Berufswchsel erwogen werden. Kommt es bei nur gering ausgeprägter Atopie erst im Beruf z. B. bei einem Chirurgen zu unerwünschten Hauterscheinungen, reichen oft besonders sorgfältig durchgeführte Hautpflegemaßnahmen im freien Intervall in Verbindung mit der Auswahl geeigneter Hände-Desinfektionsmittel aus, um die Arbeitsfähigkeit zu erhalten [139, 274].

Bei der allergischen Kontaktdermatitis liegt eine epidermal erworbene Typ IV-Sensibilisierung (allergische Spätreaktion) gegen einen der Inhaltsstoffe des verwendeten Hände-Desinfektionsmittels vor, meist gegen sog. remanente mikrobiotische



Abb. 6: Dyshidrotisches atopisches Fingerekzem

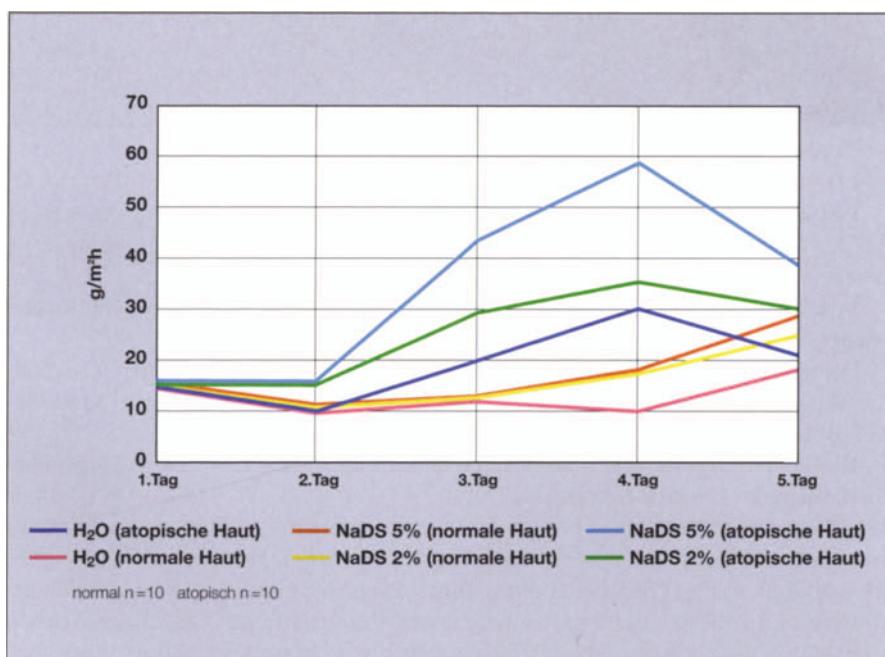


Abb. 7: Unterschiedliche TEWL-Werte für normale und atopische Haut nach wiederholter Irritation mit Natriumdodecylsulfat bzw. Wasser (Kontrolle)

Zusätze, u. U. auch gegen Konservierungsmittel, nicht aber gegen die alkoholische Grundlage. In diesen Fällen ist ein Wechsel des verwendeten Desinfektionsmittels unumgänglich.

Das klinische Bild entspricht einer akuten Dermatitis mit Bläschenbildung und Nässen im Bereich der Einwirkungsstelle (Abb. 8). Der Nachweis erfolgt durch den Epikutantest.



Abb. 8: Allergische Kontaktdermatitis

Wegen der sich u. U. über ein Berufsleben erstreckenden Anwendung eines Hände-Desinfektionsmittels erscheint es empfehlenswert, grundsätzlich Präparate ohne potenziell sensibilisierende Inhaltsstoffe anzuwenden.

In seltenen Fällen sind nach u. U. nur einmaliger Anwendung eines Wirkstoffs anaphylaktische Reaktionen (allergische Sofortreaktion) möglich.

Derartige Risiken sind bisher nur für Chlorhexidin gesichert (s. Seite 142). Auch hierbei darf der Wirkstoff nicht weiter angewendet werden, was sich auch auf andere Lokalisationen wie Schleimhaut oder Wunde bezieht.

Die Bedeutung der sog. konservierenden Hautpflege in den anwendungsfreien Intervallen der Desinfektion ist unstrittig.

Durch Anwendung einer pflegenden Emulsion kommt es über einen Zeitraum von mehreren Stunden zu verstärkter Hydratation der Hornschicht [117] (vgl. Abb. 1). Eine solche Pflegebehandlung führt, auch wenn erst 24 h nach der letzten Anwendung gemessen wird, nach einem Behandlungszeitraum von einigen Wochen zu einer deutlich besseren Hydratation der Hornschicht im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle (Abb. 9). In diesem Fall handelte es sich allerdings nicht um eine vorgeschädigte, sondern „nur“ um eine relativ trockene Haut.

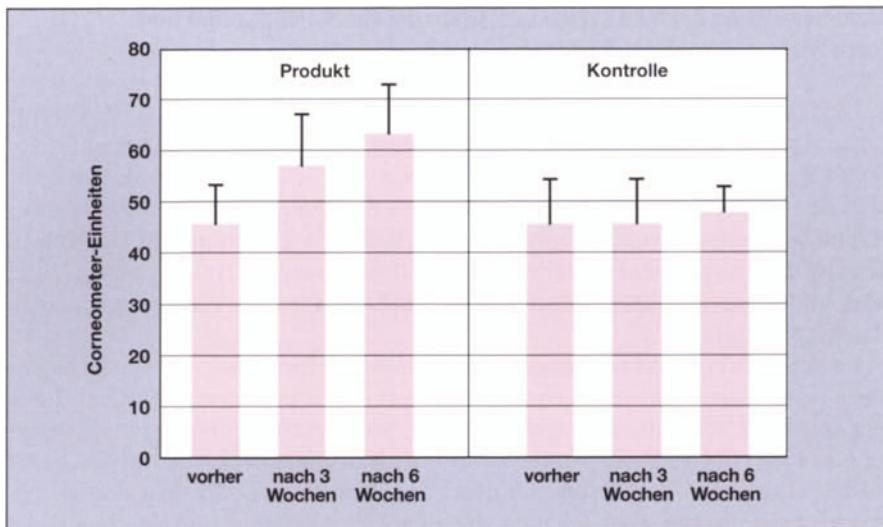


Abb. 9: Verbesserung der Hydratation des Stratum corneum nach 6-wöchiger Anwendung einer Pflegelotion (n=20/Gruppe)

Für die Vermeidung von Hautschäden durch Hände-Desinfektionsmittel ist zu beachten, dass bei Tragen medizinischer Handschuhe Desinfektionsmittelreste in Verbindung mit dem feuchten Milieu unter dem Handschuh Irritationen begünstigen können.

Deshalb sollen OP- oder Schutzhandschuhe nach durchgeführter Händedesinfektion erst nach sorgfältiger Lufttrocknung der Hände angelegt werden. Das ist auch deshalb bedeutungsvoll, weil sich durch die desinfektionsmittelfeuchte Haut das Perforationsrisiko für die Handschuhe erhöht [224].

Sofern eine Seifenwaschung erforderlich ist, müssen die Hände gründlich und hautschonend abgetrocknet werden.

Durch textile Handtücher wird eine bessere Trocknung und Entfernung von Restschmutz bei geringerer Hautbelastung als durch Papierhandtücher erreicht [155, 249].

Systemisch-toxische Risiken durch dermale Exposition

Außer für Iodophore, bei denen aufgrund der Iodresorption die Schilddrüsenfunktion beeinflusst werden kann (s. Seite 156), gibt es für die modernen z. Z. eingesetzten Wirkstoffe bei indikationsgerechter Anwendung keinen Anhalt für systemisch-toxische Risiken.

Allerdings liegen aus der Vergangenheit für eine Reihe antiseptischer Wirkstoffe Befunde über systemisch-toxische Nebenwirkungen vor, was zur Folge hatte, dass diese ihre Bedeutung verloren haben. Das betrifft phenolische Verbindungen, Benzylalkohol, Resorcinol, Salicylsäure, Bismuth-, Bor- und Quecksilberverbindungen [152].

Risikobewertung der inhalativen Exposition bei der Händedesinfektion durch Wirkstoffabgabe in die Innenraumluft

Die Lunge stellt mit einer Gasaustauschfläche von etwa 100 m² einen der wesentlichen Aufnahmepfade luftgetragener Stoffe und Partikel in den Organismus dar. Daher muss im Rahmen der Applikation von Hände-Desinfektionsmitteln eine über eine äußere Exposition bedingte inhalative Belastung des Organismus betrachtet und bewertet werden. Die Lunge kann einerseits den Aufnahmepfad für Stoffe in den Organismus mit der Folge systemischer Effekte darstellen (Inhalationstoxizität) oder andererseits primär selbst durch eine Stoffexposition geschädigt werden (Lungentoxizität).

Im Vergleich zur direkten Wirkung eines Desinfektionsmittels auf Haut, Schleimhäute oder Augen handelt es sich bei der Belastung des pulmonalen Systems durch eine inhalative Exposition um einen deutlich komplexeren Vorgang [133]: Determinierend für die Inhalations- oder Lungentoxizität eines Stoffes, der als Gas, Aerosol oder Partikel in den Respirationstrakt gelangen kann, sind neben dessen chemisch-physikalischen Eigenschaften die Biologie, Anatomie und Mechanik des (individuellen) Respirationstraktes, die damit verbundene Möglichkeit zur Deposition, Retention, Clearance oder Elimination sowie das Potenzial zur Auslösung eines biologischen, d. h. adversen Effektes am Zielort innerhalb der Lunge oder – nach Passage der Luft-Blut-Schranke – innerhalb des Organismus unter Berücksichtigung der individuellen Suszeptibilität (Reagibilität des Bronchialsystems, Responder – Nonresponder, genetische Polymorphismen, Vorerkrankungen wie Asthma oder chronische Bronchitis).

Insbesondere aufgrund des aerodynamischen Durchmessers, d. h. vereinfacht gesagt der Partikelgröße, können Stoffe in den nasopharyngealen, den tracheobronchalen oder alveolären Raum vordringen, deponiert und/oder resorbiert werden. In der Lunge können etwa 40 verschiedene Zelltypen nicht nur das mögliche Ziel für biologische Effekte sein, sondern inhaledierte Stoffe z. T. zu reaktiven oder inaktiven Metaboliten transformieren (z.B. Pneumozyten) oder eliminieren (z. B. Alveolarmakrophagen).

Aufgrund der oben geschilderten Komplexität ist die Lungentoxizität und mehr noch die Inhalationstoxizität eines Stoffes oder Stoffgemisches bisher nur durch tierexperimentelle Expositionsmethoden wie etwa der Ganzkörper-, „Head only“- oder „Nose only“-Exposition von Nagern zu evaluieren (OECD Guideline 403 „Acute Inhalation Toxicity“). Hierzu stehen heute rechnergesteuerte Laborroboter mit Online-Erfassung von Expositionsparametern sowie der physiologischen Messwerte der Versuchstiere zur Verfügung. Zwar können spezifische Fragestellungen zur Toxizität respiratorischer Noxen an Targetzellen wie etwa irritative oder zytotoxische Wirkungen sowie mutagene bzw. gentoxische Effekte auch in *in vitro*-Untersuchungen primär mittels epithelialer Zellen des Bronchialsystems, aber auch anderer Zellsysteme beleuchtet werden (Pneumozyten, Typ I und Typ II, Alveolarmakrophagen, Monozyten) [161]. Derartige Studien sind aber nur dann wirklich aussagekräftig, wenn zuverlässige Daten zur Toxikokinetik und Bioverfügbarkeit des Stoffes an der gewählten Targetzelle vorliegen und hierüber ein Exposition- und Wirkungsmodell abgeleitet werden kann.

Die Inhalationstoxikologie spielt im arbeits- und umweltmedizinischen Bereich – so auch im Krankenhaus – eine bedeutende Rolle; man denke an die Diskussionen über die Belastung des Organismus mit Formaldehyd bei der Flächendesinfektion oder mit Narkosegasen im OP-Bereich. Dennoch sind experimentelle und evidenzbasierte, inhalations- und lungentoxikologische Daten von Hände-Desinfektionsmitteln – mit Ausnahme der als „high volume chemicals“ eingesetzten Alkohole – bisher kaum verfügbar, da ...

- eine relevante innere Belastung des pulmonalen Systems durch die äußere Exposition (Anwendung) von Hände-Desinfektionsmitteln aufgrund physikalisch-chemischer Stoffeigenschaften sowie der i. d. R. kurzen Expositionzeiten und niedrigen Expositionskonzentrationen häufig nicht zu erwarten ist,
- klinische Beobachtungen im Rahmen der Anwendung von Hände-Desinfektionsmitteln bisher keinen Anhalt auf adverse, insbesondere subchronische und chronische Effekte im pulmonalen oder über das pulmonale System bei Beschäftigten und Patienten gegeben haben (es sei denn aus akzidentellen Geschehen),
- tierexperimentelle Studien zur Evaluierung eines inhalationstoxischen Risikos sehr zeit- und kostenaufwendig sind und daher auch im Sinne des Tierschutzes nur bei spezifischer Indikation, d. h. bei hinreichendem Verdacht auf die Möglichkeit einer schädigenden Stoffwirkung durchgeführt werden,
- toxikologische Daten, die die Hersteller im Rahmen der Zulassung eines Stoffes generiert haben, i. d. R. nicht zugänglich sind.

Vielfach sind daher – wenn überhaupt – ausschließlich Daten zur inhalativen LC₅₀ im Tiermodell verfügbar. Hinsichtlich der Ableitung eines gesundheitlichen Risikos beim Menschen sind diese Daten aufgrund des biologischen Endpunktes (Tod des Versuchstieres) sowie der physiologisch-anatomischen, zellbiologischen und biochemischen Unterschiede des pulmonalen Systems bei Mensch und Tier nur bedingt aussagekräftig. Zu einer Reihe von Wirkstoffen in Hände-Desinfektionsmitteln wie Mecetroniumetilsulfat (MES), Benzalkoniumchlorid, Polyhexanid und Triclosan sind hinsichtlich einer möglichen, respiratorischen Exposition und deren Inhalations- und Lungentoxizität keinerlei Studien verfügbar. Auch wenn die akute Schädigung des Menschen durch eine inhalative Belastung mit den meisten derzeit eingesetzten Hände-Desinfektionsmitteln bei sachgerechtem Gebrauch unwahrscheinlich ist, bleiben infolge der mangelhaften Datenlage aus toxikologischer Sicht Fragen zu Wirkungen auf generelle und diffizile biologische Endpunkte insbesondere bei Niedrigdosisexposition und Kombinationswirkungen weiterhin offen.

Detaillierte Ausführungen zur Inhalations- bzw. Lungentoxizität werden bei den Ausführungen zu den jeweiligen Wirkstoffen gegeben.

■ Toxikologische Charakteristik häufig eingesetzter Desinfektionswirkstoffe bzw. antimikrobieller Kombinationspartner in Hände-Desinfektionsmitteln

Nachfolgend werden nicht nur Befunde nach dermaler Anwendung der Wirkstoffe dargestellt, sondern auch Nebenwirkungen nach Anwendung auf Schleimhäuten und Wunden berücksichtigt, weil dadurch eine erweiterte Sicht der Nutzen-Risiko-Bewertung erreicht wird. Außerdem sind an Händen nicht selten Mikro- und Makrotraumen vorhanden, so dass der Gesichtspunkt der Wundverträglichkeit zumindest bei geschädigter Haut von Interesse ist.

Orientierende Einschätzung der therapeutischen Breite

Quotient aus oraler LD₅₀ und MMK

Der Quotient aus LD₅₀ und MMK (minimale mikrobiotische Konzentration) (Tab. 3) als Maß für die therapeutische Breite kann nur von grob orientierender Bedeutung sein, da sich die Resorption eines antimikrobiellen Wirkstoffs zwischen oraler und dermaler Applikation im allgemeinen deutlich unterscheidet, d. h. bei

Wirkstoff	S. aureus	P. aeruginosa	berechnet für Einwirkzeit
Chlorhexidin	0,9	0,9	5 min
Benzalkoniumchlorid	8,0	2,0	
Formaldehyd	15,9	8,2	
PVP-Iod	500	1000	
Polihexanid	25000	200,3	
Kaliumpermanganat	1,5	6	10 min
Benzethoniumchlorid	10	0,5	
Cetylpyridiniumchlorid	6,3	1,6	
Iod (wässrige Lösung)	280	425	

Tab. 3: Quotient von oraler LD₅₀ (in mmol/kg KM) für die Spezies Ratte und minimaler mikrobiotische Konzentration (in mmol/l) ausgewählter mikrobiotischer Wirkstoffe [141]

dermaler Anwendung sind die Werte des Quotienten mit Sicherheit deutlich höher und auch Abstufungen zwischen Wirkstoffen können anders ausfallen. Bei dieser Betrachtungsweise ergibt sich für PVP-Iod und Polihexanid eine im Vergleich zu Chlorhexidin und Quats deutlich günstigere therapeutische Breite [141].

Hautverträglichkeit alkoholischer Einreibapräparate im Vergleich zu antimikrobiellen Präparaten auf wässriger Basis

Alkoholische Einreibapräparate sind Reinigungsmitteln mit antimikrobiellen Zusätzen, bei denen nach Ablauf der Einwirkungszeit das Präparat abgespült wird,

sowohl wegen ihrer höheren Effektivität [236] als auch aufgrund ihrer besseren Verträglichkeit vorzuziehen.

Durch alkoholische Einreibpräparate wird die Haut nicht wie bei der Anwendung von Präparaten mit erforderlicher Wasserzugabe und abschließendem Abspülen ausgespült. Zwar werden bei Alkoholanwendung Lipide im Stratum corneum emulgiert und damit aus ihrer strukturellen Anordnung gebracht, aber sie verbleiben – sofern nicht abgespült wird – substanziell auf der Haut. Als weiterer Nachteil kommt das Risiko einer nachträglichen Kontamination der Hände beim Abspülen hinzu.

Die bessere Hautverträglichkeit alkoholischer Einreibpräparate wird durch eine Reihe von experimentellen Befunden und Anwendungsstudien bestätigt. Bei paralleler täglicher Applikation von 2 alkoholischen Hände-Desinfektionsmitteln und einer Chlorhexidin-haltigen Waschlotion für 5 min an den Unterarminnenseiten mit anschließendem Abspülen wurde bei je 20 Probanden, darunter 5 Atopiker, nach 3-wöchiger Anwendung bei den Alkoholen keine Abweichung in der Hautfeuchtigkeit von der Kontrolle festgestellt (Abb. 10). Die Messung des TEWL ergab nach 2 Wochen eine leichte Zunahme ohne Unterschied zwischen den drei Präparaten, nach einer weiteren Woche fanden sich nur geringe nicht signifikante Unterschiede untereinander und gegenüber der Kontrolle (Abb. 11). Bei der Bestimmung der Hautrauigkeit (Abb. 12) entsprach der Einfluss der Desinfektionspräparate auf die Hautrauigkeit dem Verlauf in der Kontrolle. Im Unterschied dazu war die Hautrauigkeit nach Anwendung der Chlorhexidin-haltigen Waschlotion nach der 3. Anwendungswöche deutlich höher [273].

Bei Messung (Mittelwert von 4 Meßpunkten der rechten Hand: Handrücken, Daumenballen, Kleinfingerballen, Fingerkuppe des 3. Fingers) innerhalb 1 h nach Anwendung eines alkoholischen Einreibpräparats für 30 s zur hygienischen Händedesinfektion im Vergleich zur chirurgischen Händedesinfektion mit vor-

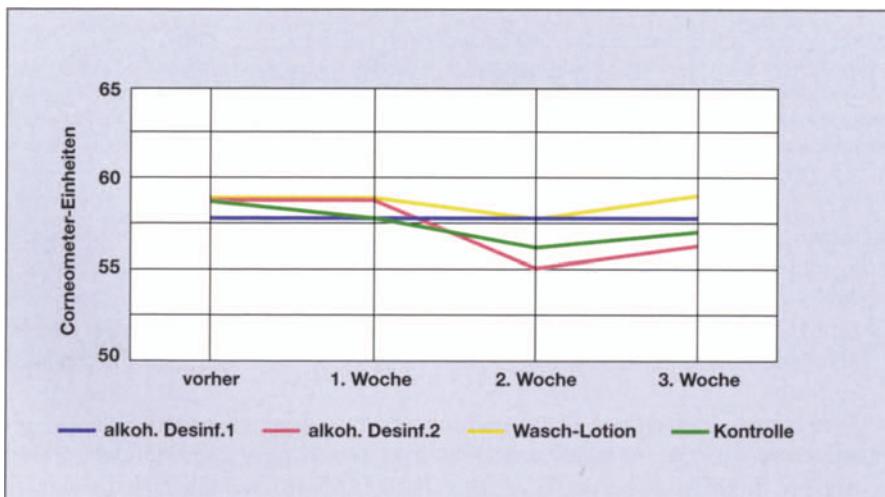


Abb. 10: Hydratation der Hornschicht nach Anwendung alkoholischer Hände-Desinfektionsmittel im Vergleich zu einer Chlorhexidin-haltigen Waschlotion (n = 20/Gruppe)

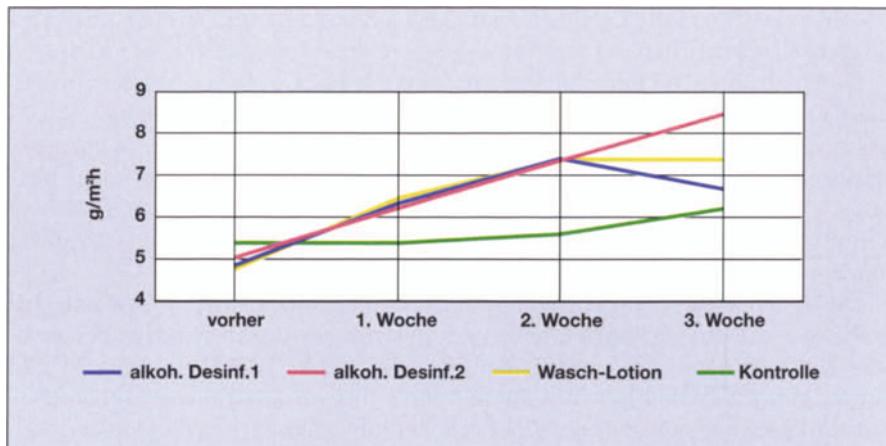


Abb. 11: TEWL-Werte nach 3-wöchiger Anwendung alkoholischer Hände-Desinfektionsmittel im Vergleich zu einer Chlorhexidin-haltigen Waschlotion (20 Probanden)

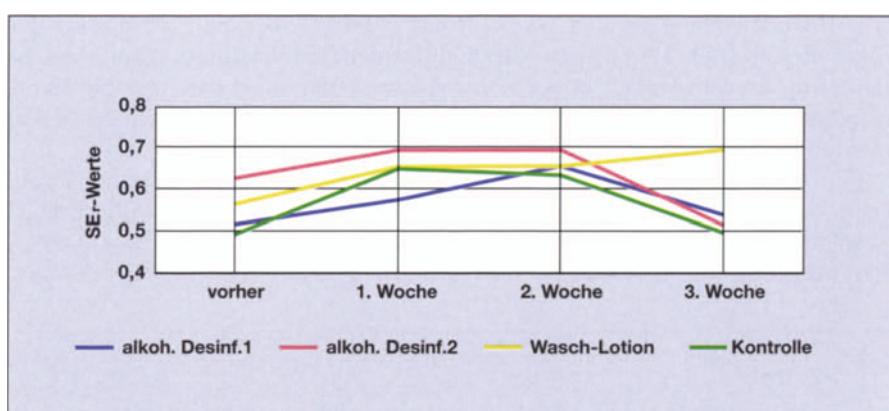


Abb. 12: Rauigkeitswerte (Messung mit der SELS-Methode) nach 3-wöchiger Anwendung alkoholischer Hände-Desinfektionsmittel im Vergleich zu einer Chlorhexidin-haltigen Waschlotion (20 Probanden)

ausgegangener 1 min Seifenwaschung und nachfolgender 5 min Alkoholanwendung des gleichen Präparats ergaben sich folgende Unterschiede (Kramer unveröff.):

- Im pH-Wert gab es keine Unterschiede zwischen hygienischer und chirurgischer Händedesinfektion (Mediane des Ausgangswerts: 5,9 bzw. 5,5; nach 1 h: 5,6 bzw. 5,6).
- Die Hautfeuchtigkeit war 5 bzw. 10 min nach Anwendung in beiden Fällen angestiegen ($p < 0,05$). Während sie sich 40 min nach hygienischer Händedesinfektion fast ihrem Ausgangspunkt genähert hatte (Abb. 13), war 1 h nach der chirurgischen Händedesinfektion tendentiell ein Abfall unter den Ausgangswert feststellbar (Abb. 14).

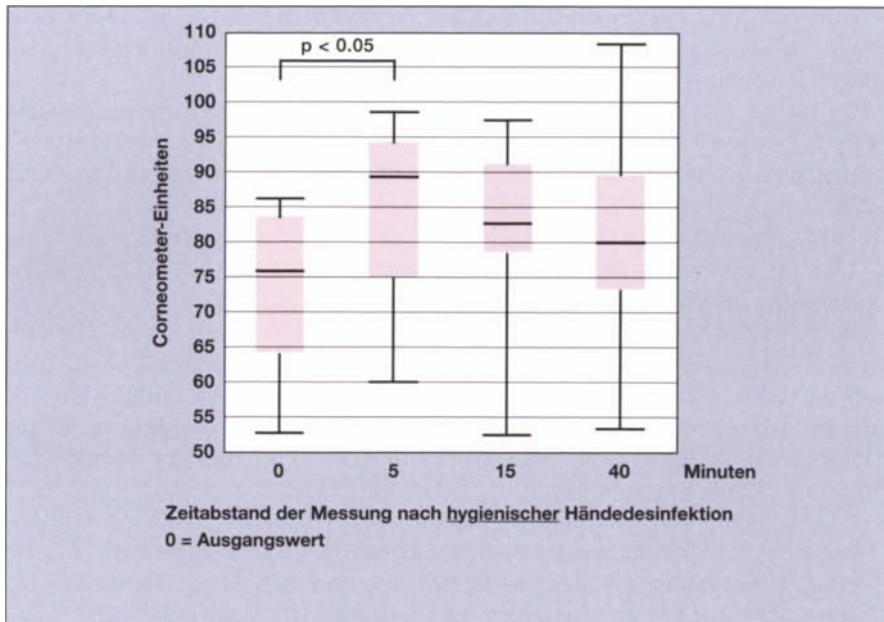


Abb. 13: Einfluss einer einmaligen hygienischen Händedesinfektion (30 s) mit einem Desinfektionsmittel von Isopropanol auf die Hautfeuchte (Messung mit Corneometer)

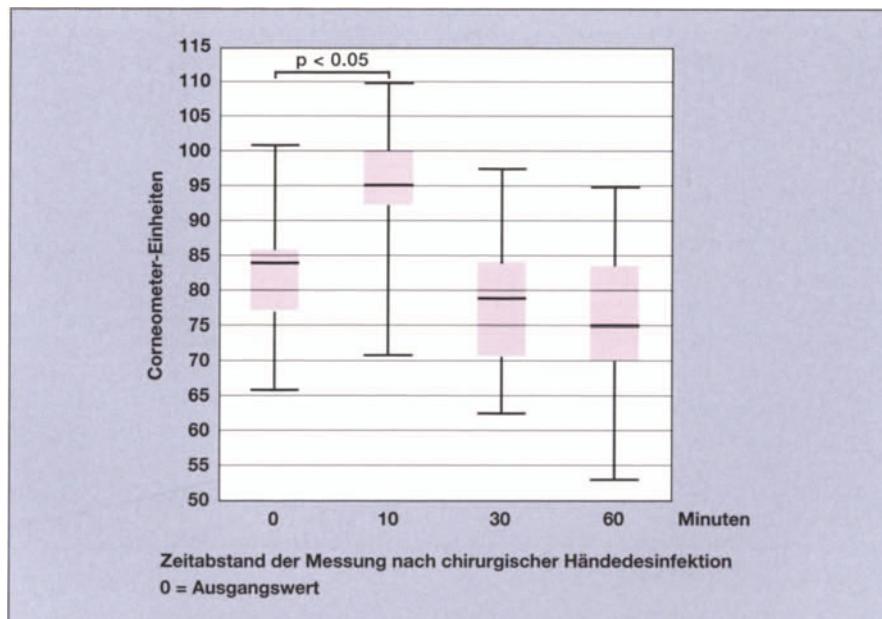


Abb. 14: Einfluss einer einmaligen chirurgischen Händedesinfektion (1 min Seifen-Waschung, Abspülen, danach 5 min Händedesinfektion mit gleichem Präparat wie in Abb. 13) auf die Hautfeuchte (gleiches Messgerät und identische Umgebungsbedingungen wie bei Messung in Abb. 13)

Durch die Messung werden Unterschiede vor und nach Einwirkung auf die Haut erfasst (0–10 entspricht „sehr trocken“, 130–150 entspricht „sehr feucht“, z. B. schwitznasse Handinnenseite.)

Da bis zu 20-fache wiederholte Anwendungen desselben Alkohols innerhalb eines Tages ohne Einfluss auf Hautfeuchte und Lipidgehalt waren [149], muss die tendentiell sich abzeichnende Austrocknung auf die Seifenwaschung zurückgeführt werden.

- Der Lipidgehalt wurde durch die Seifenwaschung bis zum letzten Messzeitpunkt 1 h nach Anwendung signifikant herabgesetzt, während er durch die hygienische Händedesinfektion nicht beeinflusst wurde (Abb. 15 und 16).

Beim Vergleich einer Chlorhexidin-haltigen Waschlotion mit einem alkoholischen Hände-Desinfektionsmittel wurde in einer randomisierten parallel und cross-over durchgeführten klinischen Studie bei Anwendung von 2 mal 3 ml/d 7 Wochen lang bei 4 Wochen Regenerationszeit eine schlechtere Hautverträglichkeit für die Chlorhexidin-haltige Waschlotion, insbesondere während Perioden klimatischer Belastung anhand folgender Parameter festgestellt [244]:

- erhöhte Schuppung der Haut (signifikante Differenz nach 4 und 6 Wochen Anwendung, ab 2. Woche wurden die Unterschiede tendentiell erkennbar),
- erhöhte Hautrauhigkeit (signifikante Differenz nach 2, 4, 6 und 7 Wochen),
- verstärkte Austrocknung (signifikante Differenz nach 2, 3 und 6 Wochen),
- erhöhter TEWL (signifikante Differenz ab Ende der 1. bis zur letzten Anwendungswoche),

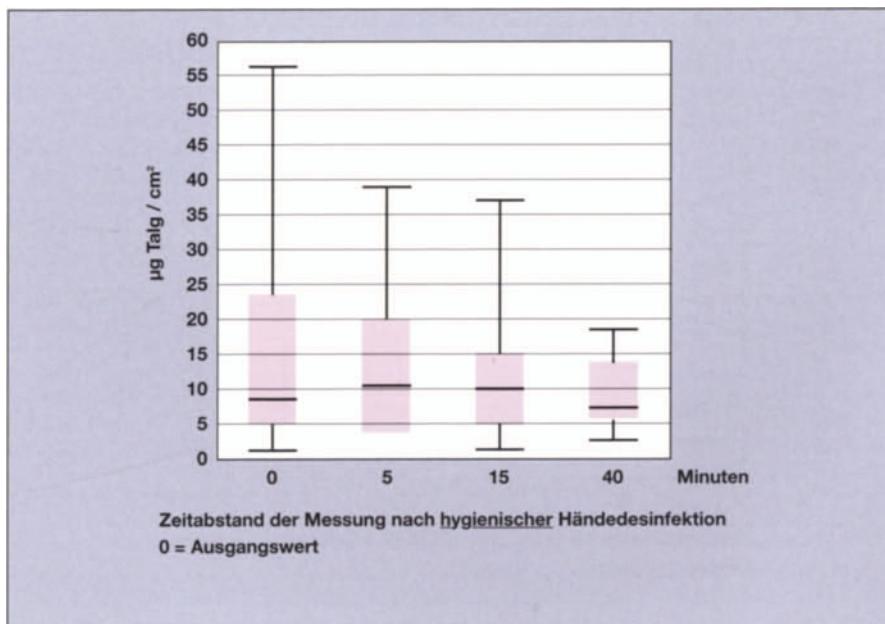


Abb. 15: Einfluß einer einmaligen hygienischen Händedesinfektion (30 s, gleiches Präparat wie in Abb. 13) auf den Lipidgehalt der Haut (Messung mit Sebumeter)

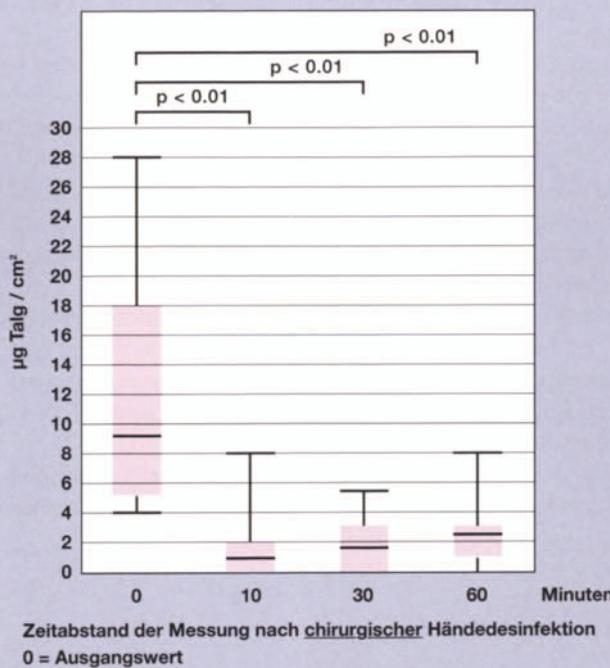


Abb. 16: Einfluß einer einmaligen chirurgischen Händedesinfektion (1 min Seifen-Waschung, Abspülen, danach 5 min Händedesinfektion mit gleichem Präparat wie in Abb. 15) auf den Lipidgehalt der Haut (gleiches Messgerät und identische Umgebungsbedingungen wie bei Messung in Abb. 15)

- klinische Unterschiede in der Hautverträglichkeit; bei dem alkoholischen Händedesinfektionsmittel in 87 % keine bzw. nur leichte Austrocknung, im Unterschied dazu bei 57 % der Probanden mit Anwendung der Chlorhexidin-haltigen Waschlotion schwere Hautschädigung mit Austrocknung, Rötung sowie bei 5 % der Probanden Ausbildung von Rissen und Rhagaden; 25 % der Probanden brachen die Anwendung der Chlorhexidin-haltigen Waschlotion wegen Hautunverträglichkeit vorzeitig ab.

In einer randomisierten verblindeten Studie ($n=85$) wurde nach einer Trainingsphase die Verträglichkeit einer wässrigen Chlorhexidinlösung (4 % Wirkstoffgehalt) mit einer alkoholischen Chlorhexidinformulierung (61 Gew.-% Ethanol, 1 % Chlorhexidin) bei Anwendung sowohl zur chirurgischen als auch zur hygienischen Händedesinfektion verglichen. Die alkoholische Zubereitung wurde in allen untersuchten Merkmalen signifikant besser toleriert (Selbstbeurteilung und klinische Bewertung von Trockenheit, Rauigkeit und Erythem sowie geringerer TEWL) [100].

Beim Vergleich einer nicht-antiseptischen Seife mit einem Alkohol wurden nach 8-tägiger Anwendung folgende Unterschiede festgestellt [291]:

- signifikant höhere Keimzahlreduktion nach Alkoholanwendung,
- signifikant ausgeprägte Hautschädigung (Selbstbeurteilung, TEWL) nach Seifenwaschung.

Die Autoren zogen folgendes Fazit: „In everyday hospital practice, alcohol-based disinfectant is more effective and better tolerated than nonantiseptic soap; soap is at risk of spreading contamination; and skin comfort strongly influences the number and the quality of hand hygiene procedures“.

Im Unterschied zur Anwendung einer Chlorhexidin-haltigen Waschlotion wurde durch Anwendung einer milden Seife in Verbindung mit einem alkoholischen Einreibpräparat der Hautzustand bei Schwestern einer neonatologischen Intensivtherapiestation bereits nach 2 Wochen verbessert [166].

Nach 8-monatiger Anwendung von 2 alkoholischen Hände-Desinfektionsmitteln am Unterarm 7 mal/d mit Wochenendpause war die Hautschuppung bei dem Präparat mit Zusatz von Mecetroniumetilsulfat signifikant geringer als bei dem Präparat mit Chlorhexidin. Bezüglich TEWL, Hautfeuchtigkeit und pH-Wert gab es keine Differenzen. Hautschäden wurden in keinem Fall beobachtet [112].

Im Ergebnis von Trainingsprogrammen erhöhte sich der Alkoholverbrauch zur Händedesinfektion von 5,7 l 1990 auf 9,1 l 1998, ohne dass es zu einem signifikanten Anstieg von Hautproblemen kam [52].

Bewertung des neurotoxischen Risikos

Für lokale Antiinfektiva und Hände-Desinfektionsmittel sind neurotoxische Risiken unseres Wissens bisher niemals primär vor ihrer Einführung zur Anwendung am Menschen ausgeschlossen, sondern immer erst nachträglich als unerwünschte Nebenwirkung z. T. in Extremsituationen entdeckt worden. Damit bleibt offen, ob durch Desinfektionswirkstoffe subklinische Dysfunktionen verursacht werden können, die unter Umständen in Kombination mit anderen Noxen letztlich zu einer Schädigung des zentralen Nervensystems führen, ohne dass der Anteil der neurotoxischen Schädigung durch den antimikrobiellen Wirkstoff erkennbar wird.

Nachfolgend sollen einige antimikrobielle Wirkstoffe aufgeführt werden, für die neurotoxische Nebenwirkungen bei ihrer Anwendung auffällig wurden (Tab. 4).

In eigenen noch unveröffentlichten Untersuchungen wurden folgende Präparate im 90-Tage-Test bei epidermaler Applikation von 2 mal 0,2 ml/d auf Auslösung von Aktivitätsänderungen bei Mäusen (Inzuchtstamm Balb-C-OlaHsd) im Open-field-Test und mittels computergestützter Aufzeichnung der motorischen Aktivität (activity meter) verglichen: PVP-Iod-Lösung, Octenidin-Lösung, 2 verschiedene alkoholische Desinfektionsmittel und 0,5 % Hexachlorophen in Olivenöl. Legt man für einen Expositionsvergleich zwischen der Anwendung der Präparate zur chirurgischen Händedesinfektion bzw. für Hexachlorophen bei Anwendung als Hexachlorophen-haltige Salbe und der tierexperimentellen Applikation das Verhältnis von applizierter Wirkstoffmenge und KM zugrunde, war die Exposition in der o. g. Reihenfolge der Prüfpräparate um jeweils folgenden Faktor beim Versuchstier höher: 26, 22, 128, 25, 5 bzw. 795. Derartige Expositionen sind auch bei exzessiver Präparateanwendung nicht erreichbar. Die motorische Aktivität wurde zu folgenden

Wirkstoff	Art der Schädigung bzw. Nebenwirkung
Hexachlorophen	neuromuskuläre Schäden, spongiöse Degeneration der weißen Hirn- und Rückenmarksubstanz, Axonzerstörung, Lähmungen, EEG-Veränderungen, Pyramidenbahnzeichen [94]
Chlorhexidin	Innenohrtoxizität, Schädigung adrenerger Nerven am Auge [198]
Borverbindungen	allgemeines Zellgift → Akkumulation im Gehirn, Vasomotorenlähmung, Hirnödem [113, 152]
Iodoform	bei unzersetzter Resorption kumulative Vergiftung mit psychischen Symptomen, Halluzinationen und Manien möglich [113]
Quecksilberverbindungen	Protoplasmagift (Reaktion mit SH-Gruppen, Blockierung von Enzymsystemen), Akrodynie, Mercurialismus [189]
Chinoline	subakute Myelo-Optiko-Neuropathie („SMON“-Syndrom) [66]
Bismut-Salze	durchdringen Blut-Hirn-Schranke, beeinträchtigen den oxidativen Gehirnstoffwechsel, bei Langzeitanwendung Risiko des organischen Hirnsyndroms [235]
Propan-2-ol	durchdringt Blut-Hirn-Schranke, bewirkt bei akuter Intoxikation Depression des zentralen Nervensystems bis zum Koma und Hirnödem [184, 257]

Tab. 4: Lokale Antiinfektiva mit neurotoxischem Gefährdungsrisiko

Versuchsabschnitten bestimmt: vor Beginn der Exposition, während der Exposition 4 mal (im Open-field-Test) bzw. 11 mal (bei Messung mit dem activity meter) und im Verlauf des 2-monatigen Nachbeobachtungszeitraums 2 mal bzw. 4 mal. Alle Mäuse nahmen bis zur letzten Messung kontinuierlich an Masse zu, was auf eine artgerechte Haltung mit ausreichender Nahrungsaufnahme hinweist. Dieses Ergebnis bildet eine Grundvoraussetzung für die Einschätzung von Verhaltensänderungen. Histopathologisch ergab sich bei den untersuchten Organen Leber, Milz, Nieren, Pankreas, Stammhirn, Kleinhirn, Frontalhirn und dem exponierten Rückenhautareal kein Hinweis auf eine präparatebedingte Veränderung. Die Untersuchungsgruppen „Octenidin“ und „PVP-Iod“ wiesen keinerlei messbare Verhaltensauffälligkeiten auf, die ähnliche Muster wie die Positivkontrolle (Hexachlorophen) enthielten. Auch andere gerichtete Veränderungen der Aktivität konnten nicht festgestellt werden. Die Gruppe „Isopropanol“ entsprach den Erwartungen bei Alkoholeinfluss mit signifikanter Steigerung der Aktivität auf dem animal activity meter sowie des Aktivitätsmerkmals Felderwechsel im Open-field-Test (Abb. 17). Auch in anderen Verhaltenstests wie z. B. dem Chimney-Test (Verhaltenstest zur Überprüfung der Bewegungsfähigkeit) [218] und bei Untersuchungen mit photozellgestützten Aktivitätsmeßgeräten [35] konnten nach Isopropanolapplikation motorische Aktivitätssteigerungen nachgewiesen werden. Jedoch zeigte sich in unserem Versuch bei Überprüfung der Tages- und Nacht-Aktivitäten mit dem animal activity meter, dass die Aktivitätserhöhungen in der Isopropanolgruppe auf den Tag beschränkt blieben und in der Nacht keine andauern den signifikanten Veränderungen im Vergleich zur Negativkontrolle (Wasser) nachweisbar waren. Auch nach Beenden der Exposition war keine Aktivitätsverän-

derung messbar. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass Isopropanol, wie von Alkoholen bekannt, eine erregende Wirkung mit Steigerung der Motilität bewirkt, Zeichen einer toxischen Wirkung jedoch ausbleiben und auch die Ruhephasen nicht beeinträchtigt sind. Das steht in Übereinstimmung zu bisherigen Untersuchungsergebnissen, die keine Hinweise für eine neurotoxische Gefährdung bei Einsatz als Hände-Desinfektionsmittel ergaben. Für ein fehlendes neurotoxisches Risiko durch inhalative Exposition von Isopropanol, wie sie bei der Händedesinfektion zu erwarten ist, sprechen ebenso Ergebnisse einer epidemiologischen Studie im Herstellungsprozeß [179].

Die Auswertung beider Verhaltenstests in der Positivkontrolle zeigte Veränderungen der Aktivität, die als Beeinträchtigung des Nervensystems interpretiert werden können. Unter Expositionsbedingungen kam es im Vergleich zur Negativkontrollgruppe zu einer signifikanten initialen Aktivitätssteigerung der Hexachlorophen behandelten Tiere mit nachfolgender Depression als Ausdruck einer schädigenden Wirkung. Diese Verhaltensauffälligkeit ließ sich auch in der Nachbeobachtungsphase nachweisen (Abb. 18).

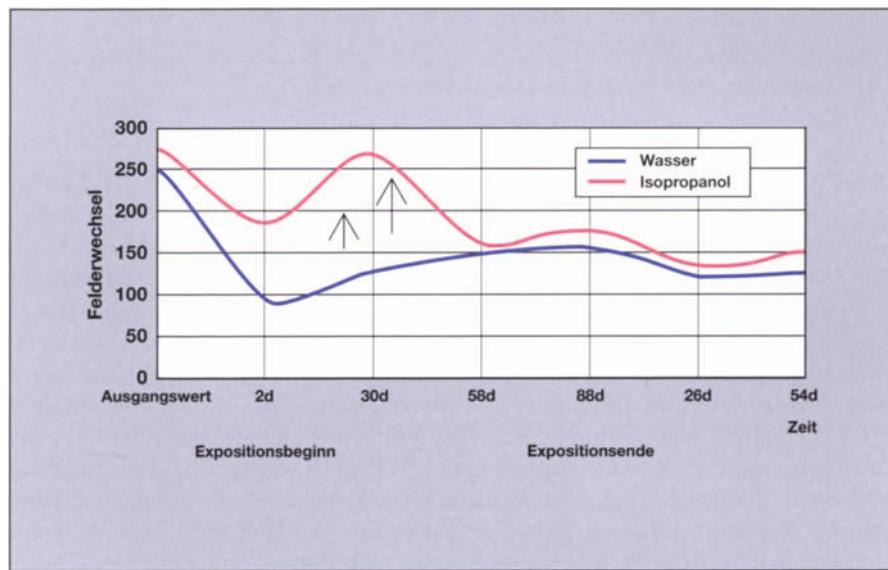


Abb. 17: Aktivitätsunterschiede bei Exposition mit Isopropanol beim Merkmal „Felderwechsel“

Bei der Prüfung eines Präparates auf Basis von Chlorhexidin und Alkohol zeigten sich im Open-field-Test gleichsinnige, wenn auch nicht so ausgeprägte Veränderungen wie bei den Tieren der Hexachlorophen-Gruppe. Hier waren die Veränderungen in der Nachbeobachtungsphase jedoch reversibel (Abb. 19). Da dieses Präparat neben Chlorhexidin als weiteren Wirkstoff Isopropanol enthält, kann das veränderte Aktivitätsmuster mit deutlicher initialer Steigerung auch durch den Alkohol bewirkt worden sein.

In Fortsetzung dieser Studie wurde im Labyrinthversuch an Ratten [Methodik bei 225] bei identischem Versuchsablauf wie im vorangegangenen Test der Einfluß

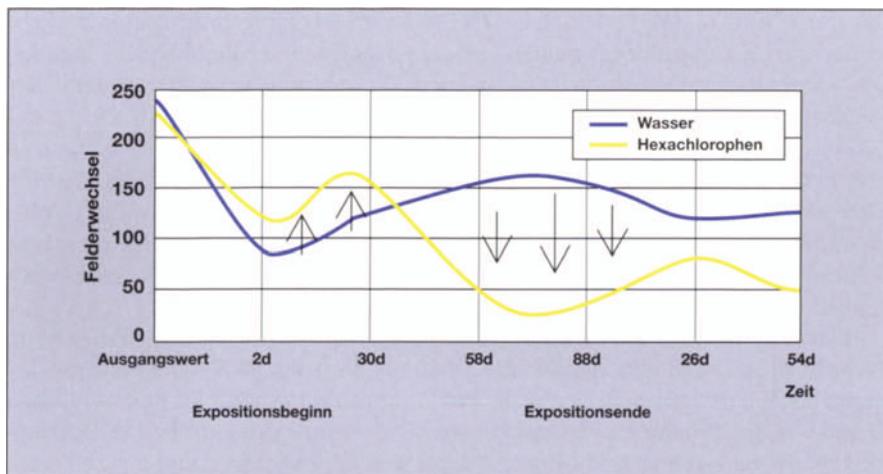


Abb. 18: Aktivitätsunterschiede bei Exposition mit Hexachlorophen beim Merkmal „Felderwechsel“

der Prüfpräparate auf das Lern- und Gedächtnisverhalten untersucht. 2 mal täglich wurde dermal eine Menge von jeweils 0,5 ml appliziert, das entspricht dem etwa 20-fachen der Exposition einer 5 mal/d durchgeführten chirurgischen Händedesinfektion. Für ein alkoholisches Präparat, PVP-Iod und Octenidin ergaben sich keine Anhaltspunkte für eine neurotoxische Wirkung. Bei dem Präparat auf Basis von Isopropanol und Chlorhexidin wichen die männlichen Tiere ($n=12$) dreimal bei der Laufzeit und zweimal bei der Fehleranzahl signifikant von der Kontrolle ab. Die Streuung vergrößerte sich nach der Exposition erheblich. Die weiblichen Tiere ($n=10$) zeigten ein ähnliches Bild. Bei der Laufzeit kam es einmal, bei der Fehlerzahl viermal zu signifikanter Abweichung. Die Streuung der Fehlerzahl nahm bei Expo-

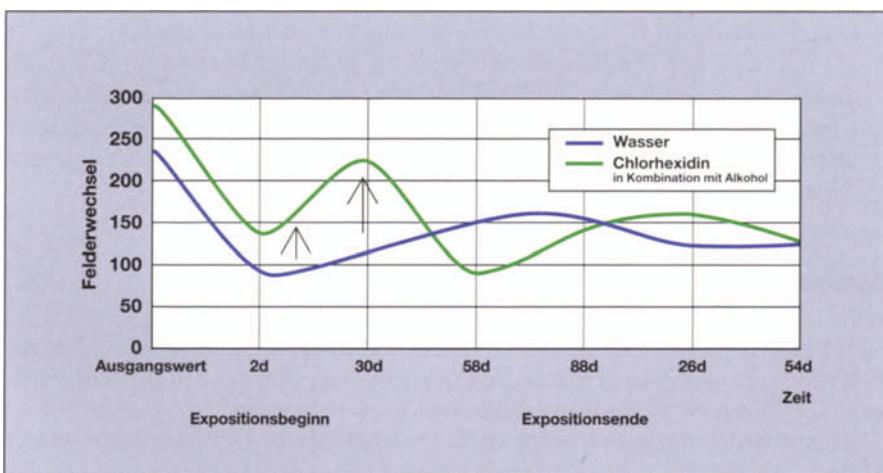


Abb. 19: Aktivitätsunterschiede bei Exposition mit einer Kombination aus Chlorhexidin und Isopropanol beim Merkmal „Felderwechsel“

sition erheblich zu. Das bedeutet, die Tiere wurden langsamer, begingen mehr Fehler und die Leistungen der einzelnen Tiere unterschieden sich deutlich voneinander. Die während der Exposition aufgetretenen Veränderungen waren während der Nachbeobachtung rückläufig, erreichten aber noch nicht die Ausgangswerte vor der Exposition. Besonders auffällig war die Vergrößerung der Laufzeitfehlerbalken sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Tieren, was zeigt, dass die Tiere nach Exposition mit diesem Präparat mehr Zeit zum Finden des Ziels benötigten als vor der Exposition. Die Leistungsverschlechterung bei beiden Parametern setzte ab der 4. Expositionswoche ein. In der Nachbeobachtungsphase kam es zur deutlichen Verbesserung der Laufzeit.

In der Hexachlorophen-Positivkontrolle zeigten 8 von 12 männlichen und 3 von 10 weiblichen Tieren eine signifikante Zunahme der Laufzeit. Bei der Fehleranzahl waren bei den männlichen Tieren alle Werte signifikant erhöht, bei den weiblichen Tieren war die Zunahme aufgrund der starken Streuung der Einzelwerte nicht signifikant. In der Nachbeobachtungszeit zeigte sich in der Laufzeit und der Fehleranzahl der männlichen und weiblichen Tiere keine so deutliche Verbesserung. Das unterschied diese Gruppe zusätzlich von den anderen.

Aus folgenden Gründen erscheint es uns angebracht, eine neurotoxische Gefährdung durch dermale Anwendung Chlorhexidin-haltiger Alkohole sorgfältig auszuschließen:

- Die Prüfung im Labyrinth (s. o.) ergab Hinweise auf eine Beeinflussung der Lern- und Gedächtnisfähigkeit.
- Durch Chlorhexidinanwendung am Mittelohr bei Meerschweinchen kam es zur Innenohrschädigung am Corti-Organ (Sinnesepithel der Gehörschnecke) und z. T. am Vestibularisapparat (Gleichgewichtsorgan) [4, 5]. Das konnte mit modernen Untersuchungstechniken (evozierte Potenziale und Hirnstammpotenziale) sowohl für die toxische Wirkung auf die vestibuläre als auch auf die cochleäre Funktion des Innenohrs bei der Sandratte bestätigt werden [218]. Möglicherweise standen Innenohrschäden nach otochirurgischen Eingriffen beim Menschen mit der neurotoxischen Wirkung von Chlorhexidin in Zusammenhang [18].
- Für das Auge, also ebenfalls einem Organ des ZNS, ist Chlorhexidin tierexperimentell ab 0,05 % unverträglich [96]. Nach 8-wöchiger Anwendung von Augentropfen mit 0,02 % Chlorhexidin und 0,1 % Propamidin wurde eine progressive ulceröse Keratitis verursacht, wofür die Autoren Chlorhexidin als Ursache ansahen [195].

Mutagene, karzinogene und teratogene Risiken

Sofern mikrobiozide Wirkstoffe nicht oder nur in Spuren resorbiert werden, wie es für die z. Z. häufig eingesetzten Desinfektionswirkstoffe der Fall ist, sind mutagene, karzinogene und teratogene Risiken nicht zu befürchten.

Es gibt weder tierexperimentell noch epidemiologisch Hinweise auf derartige Risiken [56, 85, 253]. Das entpflichtet jedoch nicht von der Aufgabenstellung, bei der Neueinführung von Desinfektionswirkstoffen derartige Risiken durch *in vitro* Tests und ggf. tierexperimentelle Prüfungen auszuschließen.

■ Bewertung ausgewählter Wirkstoffe

Benzalkoniumchlorid

Resorption

Auf Grund des Wertes der dermalen LD₅₀ ist beim Versuchstier von einer Resorberbarkeit auszugehen. Nach Erfahrungen aus der Anwendung als Desinfektionsmittel penetriert Benzalkoniumchlorid bei Einwirkung auf die intakte Haut die obere Hornschicht. Unter üblichen Bedingungen gelangen nur geringe Mengen in die Blutbahn, deren toxikologische Relevanz unbekannt ist. Die Gefahr einer Resorption akut toxisch wirkender Dosen besteht jedoch bei Einwirkung auf vorgeschiedigte Haut (insbesondere Wunden) bzw. nach längerer Kontaktzeit [17]. Auf Grund des Risikos systemischer Nebenwirkungen ist eine Anwendung auf größeren Wundflächen nicht zu empfehlen [140].

Toxizität

Akut: Je nach Applikation ergibt sich die Einstufung „leicht“ „mäßig“ oder „sehr toxisch“: LD₅₀ (mg/kg KM) or Maus 340, or Ratte 220–750, or Meerschweinchen 200, sc Maus 5500, iv 10, dm Ratte 1420 [158, 187]. Die Einteilung in Toxizitätskategorien anhand von LD₅₀-Werten ist in Tabelle 5 dargestellt.

Die versehentliche Ingestion von 20 ml 10 %igem Zephirol (Benzalkoniumchlorid) führte bei einem 2-jährigen Kind zum Tod [293].

Die Toxizität der quaternären Ammoniumbasen mit aliphatischem quaternierten Stickstoffatom ist im allgemeinen geringer als die mit Heterostickstoff, z. B. der Alkylpyridiniumverbindungen. Vergiftungssymptome und -verlauf können an durch Ganglienblocker verursachte erinnern [175].

Lokale Verträglichkeit

Haut: Die hautirritative Potenz ist im Vergleich zu einer Reihe anderer Antiseptika höher [11, 233]. Trotzdem wird Benzalkoniumchlorid wie andere Quats in Händedesinfektionsmitteln als Kombinationspartner ohne Reizwirkungen toleriert.

Schleimhaut: Bei Überprüfung der Einsatzmöglichkeit als Mundspülösung bei Gingivitis bzw. zur Plaquehemmung wurden neben einem Brennen auf der Zunge Schleimhautulzerationen ausgelöst. Da die antiseptische Wirkung verhältnismäßig gering war, werden quaternäre Benzylalkylammoniumbasen nicht für Mundspülungen empfohlen [140]. In vitro schädigt Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel in Nasentropfen die zilientragenden Epithelzellen irreversibel [136, 137]. *In vivo* konnte am Modell des Froschgaumens die schädigende Wirkung auf den Schleimtransport bestätigt werden [8].

Wunde: Tierexperimentell wird die Wundheilung durch 0,1 % Benzalkoniumchlorid tendenziell, durch 0,15 % signifikant verzögert [23].

Sensibilisierungspotenz: Bei 142 Patienten mit chronischer Otitis externa war Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel in 6,3 % Ursache kontaktallergischer Reaktionen [8]. Eine multizentrische Studie der Deutschen Kontaktallergie-

Klasse	Einstufung	LD ₅₀ (mg/kg KM)			
		ip	sc	or	dm
1	extrem toxisch	< 0,2	< 0,3	< 1	< 100
2	hoch toxisch	0,3–10	0,4–15	1–50	100–500
3	mäßig toxisch [123, 259] sehr toxisch [69, 90]	11–100	16–150	51–500	501–2500
4	leicht toxisch [123, 259] mäßig toxisch [69, 90]	101–1000	151–1500	501–5000	> 2500
5	praktisch nicht toxisch [123, 259] schwach toxisch [69, 90]	1001–3000	1501–4500	5001–15000	k. A.
6	relativ harmlos [123] praktisch nicht toxisch [69, 90] anscheinend unschädlich [259]	> 3000	> 4500	> 15000	k. A.

Tab. 5: Einteilung in Toxizitätskategorien anhand von LD₅₀-Werten

ip = intraperitoneal

sc = subcutan

or = oral

dm = dermal

k. A. = keine Angabe

gruppe (DKG) unter Einschluss von 2146 Patienten ermittelte mit der Testung von 0,1 % Benzalkoniumchlorid in Vaseline eine Sensibilisierungsrate von 0,75 %, mit 0,1 % in Wasser eine Rate von 7,2 % [252]. Eine nicht veröffentlichte Auswertung von Daten des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) ergab bei 11308 mit 0,1 % in Vaseline getesteten Personen eine Sensibilisierungsrate von 1,8 %. Fragliche bzw. irritative Reaktionen traten bei 338 Personen (3 %) auf. In einer früheren Studie des IVDK waren die häufigsten allergischen Reaktionen nur einfach + (26/1775), lediglich 6/1775 waren deutlich positiv mit ++. Die überwiegende Bewertung mit nur einfach positivem Ergebnis und ein negativer Reaktionsindex (Verhältnis von allergischen zu fraglich irritativen Reaktionen) lassen nach Ansicht des IVDK mit nicht wenigen falsch positiven Reaktionen rechnen [252].

Benzalkoniumchlorid ist aufgrund von Untersuchungen in unterschiedlichen Tiermodellen (Meerschweinchen-Maximisationstest, Buehler-Test) als schwach sensibilisierend einzustufen. 24 Probanden ließen sich im „human maximization test“ mit Benzalkoniumchlorid nicht sensibilisieren [252].

Insgesamt lassen Untersuchungen in ausgewählten Testkollektiven und speziellen Exponiertengruppen Hinweise auf eine erhöhte Sensibilisierungsrate erkennen. Es ist jedoch anzunehmen, dass die Zahl der tatsächlichen allergischen Reaktionen niedriger liegt als die im Epikutantest ermittelte, da Benzalkoniumchlorid bereits im Bereich der üblicherweise verwendeten Testkonzentration (0,1 %) reizend wirken kann.

Mutagenität/Karzinogenität

Es gibt keine Hinweise auf mutagene und karzinogene Potenz [204].

Teratogenität

Es gibt keinen Anhaltspunkt für teratogene Risiken [56, 204].

Ökotoxizität

Benzalkoniumchlorid ist sehr giftig für Wasserorganismen [182]. Im geschlossenen OECD-Flaschentest (OECD 301 D) wird es nach 5 d zu 3,7 %, nach 28 d zu 100 % abgebaut [298].

ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG

Aus toxikologischer Sicht ist Benzalkoniumchlorid als Wirkstoff in Händedesinfektionsmitteln und hygienischen Handwaschpräparaten auf nicht stark beanspruchter Haut vertretbar. Bei längerfristiger täglich häufiger Anwendung empfiehlt es sich, das sensibilisierende Potenzial von Benzalkoniumchlorid durch gezielte Untersuchungen zu überprüfen, insbesondere bei Hautunverträglichkeit bzw. bei fraglichen Befunden.

Chlorhexidin

Resorption

Bei Anwendung eines Detergents mit 4 % Chlorhexidin zum Baden von Früh- und Neugeborenen wurden bis 1 mg/l Blut nachgewiesen [54].

Bei Mundspülungen werden etwa 4 % der Lösung und der adsorbierte Anteil verschluckt. Davon werden etwa 90 % über die Fäzes, der Rest renal eliminiert [98]. In Gallenflüssigkeit sind < 0,2 % der resorbierten Menge nachweisbar. Eine Akkumulation findet offenbar nicht statt.

Bei vaginaler Anwendung (4 %ig) war innerhalb 60 min keine Resorption (Nachweisgrenze 0,1 mg/l) feststellbar [284].

Toxizität

Zytotoxizität: Sie ist als mäßig bis hoch einzuordnen [154]. 0,05 %ig ist die Toxizität für kultivierte humane Epidermiszellen und Mikroorganismen identisch [28]. > 0,005 % ist Chlorhexidin für kultivierte buccale Epithelzellen des Hamsters bei 1 h Exposition zytotoxisch, 0,01 % werden bei 5 min Einwirkzeit toleriert, wobei diese Zelllinie vergleichsweise unempfindlicher als andere Zelllinien ist [296]. Für kultivierte Endometriumzellen ist Chlorhexidin bereits 0,0001 %ig zytotoxisch [215]. Das Gewebewachstum wird *in vitro* gehemmt [146], was bei tierexperimentellen Wunden zum Teil eine verzögerte Heilung zur Folge hat [150].

Akut: Aufgrund der Säugetieroxizität ergibt sich die Einordnung „leicht“ bzw. „mäßig“ toxisch (s. Tab. 5): LD₅₀ (mg/kg KM) or Ratte 1800, or Maus 2500, sc Maus 635, sc Ratte > 1000, iv Maus 25, iv Ratte 22. Die Toxizität der freien Base und Salze ist etwa gleich [124].

Chronisch (orale Exposition): Im 6-Monate- und 1-Jahres-Test waren bei der Ratte nach oraler Zufuhr von 0,2 % bzw. 158 mg/kg/d im Trinkwasser außer gelegentlichem Erbrechen keine Nebenwirkungen feststellbar. Bei oraler Zufuhr von 150 mg/kg/d für 7 Wochen wurden bei Hunden außer ggf. Erbrechen ebenfalls keine Nebenwirkungen beobachtet [124].

Neurotoxizität: s. ab S. 132.

Lokale Verträglichkeit

Haut: 0,05 %ig (Azetat) im dermalen Patch-Test am Kaninchen geprüft, ergibt sich die Einstufung als mildes Irritans [97]. 1 %ig wurden bei 21-tägiger dermaler Applikation bei Probanden keine Hautreizungen verursacht [11].

Beim Vergleich von Wasser, Seife, Chlorhexidin-basiertem Antiseptikum und 2 Präparaten auf PVP-Iod-Basis an 52 Probanden, die ihre Hände jeweils 24 mal/d für 5 d mit einer der Prüfsubstanzen gewaschen hatten, wurden die besten Resultate (TEWL, Hautschuppung, Hautfeuchtigkeit) mit Wasser, Seife und dem Chlorhexidin-haltigen Produkt erhalten [165]. Auch bei gleichzeitiger Bürstenanwendung war die Tendenz einer geringeren Hautschädigung durch das Chlorhexidin-haltige Produkt im Vergleich zu PVP feststellbar [138].

Schleimhaut: Zur Plaquehemmung und Mundhöhlenantiseptik gilt Chlorhexidin als sog. Goldstandard, d. h. die Eignung neuentwickelter Präparate wird durch Vergleich mit diesem Standard beurteilt [224]. Durch die Behandlung mit 0,01–0,02 % (Azetat) wird eine erosive Zystitis bei der Ratte ausgelöst [143].

Auge: 0,1 %ig kommt es zum Verlust der oberflächlichen Schichten des Korneaepithels und der Mikrovilli der 2. Schicht [63], 0,005–0,05 %ig ist eine beginnende konjunktivale Reaktion feststellbar [109]. Daher wird Chlorhexidin > 0,05 % nicht zur ophthalmologischen Anwendung empfohlen (s. Seite 136).

Knorpel: Im Patella-Modell der Ratte wird Chlorhexidin 0,05 % toleriert. Eine potentielle Schädigung durch verlängerte Exposition kann durch Abspülen 1 min nach Applikation verhindert werden [231]. Bei Hunden wurde durch Gelenkspülung mit 0,05 % Chlorhexidin im Unterschied zu Ringer-Lösung eine Entzündung ausgelöst, so dass die Autoren vor der weiteren Abklärung dieses Befunds keine Empfehlung zur Gelenkspülung geben [2]. Bei Irrigation mit 0,02 % Chlorhexidin kam es bei arthroskopischen Eingriffen zu schwerer aggressiver destruktiver Arthritis als Frühantwort. Nach Meinung der Autoren könnte die Kontaktzeit hierbei länger als bei offenem chirurgischen Vorgehen sein, was dann zur Chondrolyse geführt hat [125, 126].

Wunde: Die Wirkung auf Wunden ist offenbar von verschiedenen Einflussfaktoren einschließlich der Tierspezies abhängig, so dass sowohl Hemmung der Granulation und Verzögerung der Wundheilung, insbesondere bei tiefen Wunden, als auch keine Wundheilungsverzögerung bzw. nur zwischenzeitliche Hemmung ohne Einfluss auf den weiteren Wundheilungsverlauf beobachtet wurden [150]. Bei infizierten Wunden am Hund wurde die Heilung im Vergleich zu NaCl beschleunigt [243]. Beim Menschen wurde bei kontaminierten chirurgischen Wunden ebenfalls keine Heilungsbeeinträchtigung auffällig [55].

Intraperitoneal: Einmalige ip Applikation von 0,05–0,1 % (Digluconat) erzeugte bei Ratte und Kaninchen keine Nebenwirkungen, bei Konzentrationen oberhalb 0,5 % traten Adhäsionen und leichte bis schwere peritoneale Blutungen auf [32].

Nach ip Gabe von 20 mg/kg einmal täglich über 5 d bei der Ratte entwickelte sich eine schwere chemische Peritonitis z. T. mit Exitus [97]. Bei Hunden entstanden durch einmalige Peritoneallavage mit 10 oder 15 mg Chlorhexidindigluconat/kg KM leichte, bei 20 mg/kg KM deutliche fibrinöse Adhäsionen an der Serosa abdominaler Organe [131].

Sensibilisierungspotenz und anaphylaktische Reaktionen: Tierexperimentell nicht allergen.

Bei einer Fragebogenanalyse unter 1301 Beschäftigten eines Krankenhauses gaben 21,2 % eine Kontaktdermatitis der Hände bzw. Unterarme an. In 94,9 % handelte es sich bei den Schäden jedoch um eine Irritation, überwiegend im Zusammenhang mit der Anwendung von Chlorhexidin- und Glutaral-haltigen Präparaten [267]. Allerdings gibt es auch allergische Reaktionen, die möglicherweise als Ursache allergischer Balanitiden unterschätzt werden [14].

Eine Medline-Recherche ergab für den Zeitraum 1981 bis Juli 2001 36 Veröffentlichungen über anaphylaktische Geschehen nach einmaliger Anwendung Chlorhexidin-haltiger Präparate bzw. mit Chlorhexidin imprägnierter Gefäßkatheter. Die antiseptischen Anwendungen betrafen die intakte Haut [6, 51, 264], die Mundhöhle,

das Auge, das Vestibulum nasi, Wunden und die Instillation als Gleitmittel für Harnwegskatheter. Die Symptome waren unterschiedlich (Urtikaria, Kollaps, schwere Hypotension, Bronchospasmus). In zwei Fällen kam es nach dermaler Anwendung zum anaphylaktischen Schock, in einem weiteren Fall zu einer schweren transmuralen Ischämie vermutlich durch Vasospasmus. Durch Anwendung von Gefäßkathetern, die mit Chlorhexidin imprägniert waren, wurde mehrmals ein anaphylaktischer Schock ausgelöst. Ursache dieser Reaktionen sind IgE-Antikörper, wobei das gesamte Chlorhexidinmolekül als komplementärer Partner für die Antikörper identifiziert wurde [220]. Obwohl es sich nur um sporadische Fälle handelt, muss bei Anwendung Chlorhexidin-haltiger Präparate an die Möglichkeit schwerer anaphylaktischer Reaktionen gedacht werden. Wegen des Risikos der Auslösung eines anaphylaktischen Schocks ist bereits seit 1984 vom japanischen Gesundheitsministerium die Anwendung von Chlorhexidindigluconat auf Schleimhäuten untersagt [211]. Bei der Einordnung dieser Befunde ist allerdings zu berücksichtigen, dass nur wenige Wirkstoffe weltweit so häufig angewendet werden wie Chlorhexidin. Das könnte eine Erklärung dafür sein, dass seltene Ereignisse wie anaphylaktische Reaktionen vergleichsweise häufig beobachtet und publiziert wurden.

Mutagenität/Karzinogenität

Der Wirkstoff ist nicht in aktuellen Listen aufgeführt [61].

In DNA-Reparatur-Assays (umuC, SOS-Chromotest) wurden negative Ergebnisse erzielt. Bei der Maus wurde nach dermaler Applikation von 0,2 ml 0,5%iger Chlorhexidindigluconatlösung in destilliertem Wasser 2 mal täglich über 28 d (50 mg/kg) ein Anstieg chromosomal Aberrationen im Knochenmark induziert [216]. 14-tägige orale Anwendung induzierte bei der Ratte reversible Hyperkeratosen, Ulzerationen und Dysplasien bei Konzentrationen von 0,2 % und weniger stark ausgeprägt bei 0,02 % [265]. Beim Hamster trat als einzige Veränderung erhöhte Formazan (Farbstoff)-Einlagerung in oberflächliche Mukosazelllagen auf [172]. Im Gegensatz dazu wurden bei einer oralen 2-Jahres-Studie an Probanden keine lokalen Nebenwirkungen beobachtet [242, 248].

Das Risiko von Mutagenität und Karzinogenität kann derzeit als nicht ausreichend abgeklärt eingeschätzt werden.

Teratogenität

In der Dosierung 50 mg/kg KM ergab sich kein Anhalt für Teratogenität, Embryotoxizität und Fertilitätsbeeinflussung [124], was durch eine neuere Studie bestätigt werden konnte. Allerdings wird eine toxische Schädigung foetaler Zellen durch Anwendung mit Chlorhexidin ausgerüsteter intrauteriner Kontrazeptiva für möglich gehalten, da Zellkulturen embryonalen Rattengewebes hochempfindlich auf Chlorhexidin reagierten [215].

Ökotoxizität

Im geschlossenen OECD-Flaschentest (OECD 301 D) wird Chlorhexidin innerhalb von 5 d vollständig abgebaut [298].

ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG

Wegen der besseren Hautverträglichkeit sind Chlorhexidin-haltige Alkohole gegenüber Chlorhexidin-haltigen Detergentien zu bevorzugen. Bei der Anwendung Chlorhexidin-haltiger Präparate muss das Risiko einer anaphylaktischen Reaktion einkalkuliert und bei Verdacht allergologisch abgeklärt werden. In Anbetracht der derzeit nicht eindeutig geklärten Langzeitrisiken von Chlorhexidin und des fraglichen Nutzens eines Chlorhexidin-Zusatzes zu alkoholischen Präparaten empfiehlt es sich, bei beabsichtigter jahrelanger Anwendung alkoholische Kombinationspräparate ohne Chlorhexidinzusatz auszuwählen.

Chlorhexidin sollte nicht auf bradytropen (kapillarfreien) Geweben (Sehnen, Sehnenscheiden, offene Frakturen), zur Peritonealspülung oder bei bekannter Allergie verwendet werden. Es ist kein Wirkstoff der Wahl für chronische und tiefe Wunden. Die Anwendung von Konzentrationen über 0,05 % bzw. in Kombination mit anderen Wirkstoffen über 0,02 % ist am Auge kontraindiziert. Wegen der Neurotoxizität ist der Einsatz im Bereich des ZNS, an freigelegten Nerven und im Innenohr kontraindiziert. Ein hohes Risiko für chronische Schleimhautveränderungen ergibt sich wegen der Zytotoxizität bei Daueranwendung als Instillation vor intermittierendem Katheterismus der Harnblase [154].

Ethanol

Resorption

Bei intakter Haut ist keine Resorption nachweisbar, auch nicht unter Extrembedingungen (3 h mit 200 ml Ethanol-getränktem Verband je Bein) [116].

Von Wunden findet eine Resorption statt, die bei Kindern zu Intoxikationen führen kann [116].

Toxizität

Akut: Auf Grund der Säugetieroxizität ergibt sich speziesabhängig die Einstufung „gering toxisch“ bzw. „sehr gering toxisch“ (Tab. 5, 6).

Spezies	LD ₅₀ (mg/kg KM)				
	or	iv	ip	sc	dm
Ratte	14000	6100	4200	8000	k. A.
Meerschweinchen	5560	2300	k. A.	k. A.	k. A.
Kaninchen	6300	k. A.	k. A.	k. A.	> 20000
Maus	7800	2000 ⁽¹⁾	k. A.	15600 ⁽¹⁾	196300 ⁽²⁾

Tab. 6: Akute Toxizität von Ethanol [116, 158, 187, 202]

⁽¹⁾ für 70 %ige Lösung

⁽²⁾ für 96 %ige Lösung

iv = intravenös

Die minimale letale Dosis (MLD) liegt bei sc Gabe für Hunde bei 1,2 g/kg KM, für Mäuse bei 196 g/kg KM (96 %ige Lösung), für Kaninchen bei 20 g/kg KM. Beim Menschen beträgt die Dosis letalis bei oraler Zufuhr 30 g/kg KM, die MLD 1,4 g/kg KM und der ADI-Wert (Vorschlag) 7 g/d [116, 158, 285].

MAK-Wert: In der MAK- und BAT-Werte-Liste der Deutschen Forschungsgemeinschaft ist Ethanol mit einem MAK-Wert von 960 mg/m³ und bezüglich der Schwangerschaft in Gruppe C aufgeführt [61]. Der zur Zeit rechtsgültige Arbeitsplatzgrenzwert der BRD beträgt laut TRGS 900 (Technische Regeln für Gefahrstoffe 900) 1900 mg/m³, da der Vorschlag der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe noch nicht übernommen wurde.

Chronisch (dermale Exposition): 50 Vol.% Ethanol bzw. Isopropanol wurden 187 d lang täglich im Facialbereich/Ratte appliziert ohne Nebenwirkungen toleriert [27], was in Übereinstimmung zum fehlenden Resorptionsnachweis bei dermaler Anwendung am Menschen steht (s. o.). Selbst wenn Ethanol in Spuren inhalativ aufgenommen werden sollte, ist damit kein gesundheitliches Risiko verbunden. Diese Schlussfolgerung lässt sich aus dem aktuellen Wissensstand zu den Auswirkungen eines moderaten Alkoholkonsums ableiten [261].

Inhalationstoxizität: Ethanol besitzt eine geringe akute Inhalationstoxizität, die LC₅₀ für die Ratte beträgt > 8000 mg/l/4 h [187]. Der TLV [Threshold Limit Value = Schwellengrenzwert der „American Conference of Government and Industrial Hygienists (ACGIH)“ für die 8-stündige, tägliche Exposition am Arbeitsplatz] beträgt 1000 ppm (= 1900 mg/m³). Inhalativ können bei der Händedesinfektion maximal 10–100 mg aufgenommen werden. Selbst unter Vernachlässigung der schnellen Metabolisation von Ethanol bleibt hierdurch die theoretisch (!) erreichbare Blutalkoholkonzentration unterhalb von 0,01 %. Der MAK-Wert von 1900 mg/m³ wird bei der alkoholischen Händedesinfektion weit unterschritten; erst bei Konzentrationen > 1000 mg/m³ können Irritationen der Luftwege und neurotoxische Effekte (Müdigkeit, Kopfschmerzen) beobachtet werden. In der Literatur gibt es keine Hinweise auf Gesundheitsschädigungen beim Menschen durch Inhalation von Ethanol (ACGIH 1991).

Lokale Verträglichkeit

Haut: Im Kaninchentest auf primäre dermale Irritation ergibt sich die Einstufung als Nichtirritans [101].

In einer Untersuchung gemäß OECD-Richtlinie 404 sowie weiteren nach amerikanischen Richtlinien durchgeführten Untersuchungen hatte Ethanol (95–99 %) an der Kaninchenhaut keine hautreizenden Eigenschaften [59].

Unabhängig davon, ob die alkoholische Grundlage von Händedesinfektionsmitteln Ethanol, n- oder iso-Propanol war, blieben bei kurzfristiger, häufig wiederholter Händedesinfektion der oberflächliche Lipidgehalt, transepidermale Wasserverlust (TEWL), Feuchtigkeitsgehalt und pH-Wert der Haut nahezu unbeeinflusst [149]. Voraussetzung für die Hautverträglichkeit alkoholischer Hände-Desinfektionsmittel ist, dass diese hautpflegende Zusätze enthalten [210]. Dieser Zusammenhang konnte z. B. für eine Mischung von n- und iso-Propanol ohne bzw. mit kosmetischem Zusatz in einer randomisierten doppelblinden Parallelstudie an 20 Probanden sowohl durch

subjektive Beurteilung als auch mittels dermatologischer Bewertung verifiziert werden. Die Anwendung erfolgte 15 mal/d an 5 d/Woche 2 Wochen lang [237].

Wenn es bei langfristiger Anwendung alkoholischer Präparate dennoch zur Austrocknung der Haut mit nachfolgender Zerstörung der Barrierefunktion kommt, ist abzuklären, inwieweit Seifenwaschungen das primäre Irritans sind [167]. Wichtig ist bei Notwendigkeit einer häufigen Händedesinfektion die Auswahl von Präparaten mit hautprotektiven Zusätzen und die regelmäßige regenerative Hautpflege auf Basis von W/O- oder O/W-Emulsionen.

Sofern die Haut beruflich stark beansprucht ist bzw. erste Anzeichen einer Irritation aufweist, sollten Hautpflegemittel mit experimentell und/oder klinisch geführtem Nachweis ihrer deklarierten Effektivität angewendet werden. Derartige Angaben liegen z. Z. für ein Produkt vor, dessen Anwendung für angegriffene, trockene, rote bzw. rissige Hände deklariert ist. Bei der Anwendung werden etwa 38 % der Effektivität der Glukokortikoide ohne deren Nebenwirkungen erreicht [214, 287].

Schleimhaut: Auf Schleimhäuten limitiert das Brennen die Anwendung von Alkoholen (Schmerzschwelle im Genitalbereich für Ethanol > 20 Vol.-%, für Propanol 10–20 Vol.-%).

Im Draize-Test am Meerschweinchenauge wurde durch Ethanol unverdünnt und 80 %ig ohne anschließendes Abspülen eine schwache Reizung ausgelöst, ebenso durch iso-Propanol 70 %ig, während durch n-Propanol 60 %ig eine mäßige ebenfalls reversible Verätzung induziert wurde [157]. Das deckt sich mit klinischen Beobachtungen, wonach bei präoperativer periorbitaler Antiseptik mit hochprozentigen alkoholischen Hautantiseptika das Risiko einer reversibel verlaufenden Konjunktivitis und Keratitis durch herablaufende Reste gegeben ist. Deshalb sind für die periorbitale Antiseptik Iodophore in wässriger Lösung Mittel der Wahl [16, 147].

Wunde: Im Explantationstest, in dem *in vitro* Peritonealexplantate mit der Prüfsubstanz exponiert werden, bewirkt Ethanol 10 %ig eine Förderung des Explantatwachstums. Selbst 70 %ig wird das Angehen der Explantate nicht beeinträchtigt (Explantationsrate 100 %). Das Wachstum wird in diesem empfindlichen *in vitro* Test selbstverständlich reduziert (Wachstumsrate 74 % im Vergleich zu Ringer 100 %). Die Wachstumsrate ist aber in der gleichen Größenordnung wie für ein Präparat auf Basis von Polihexanid [146], das aufgrund seiner guten Verträglichkeit als Mittel der Wahl für chronische Wunden und Brandwunden gilt. Insofern ist auch auf irritativ veränderter bzw. traumatisierter Haut durch Anwendung Ethanol-basierter Händedesinfektionsmittel keine Wundheilungsverzögerung zu erwarten.

Sensibilisierungspotenz: Sowohl tierexperimentell als auch aus der jahrzehntelangen Anwendung gibt es keinen Hinweis auf allergische Nebenwirkungen [187, 267]. Das ist darin begründet, dass es sich bei Ethanol um einen physiologischen Wirkstoff handelt.

Mutagenität/Karzinogenität

Die verfügbaren Daten zur genetischen Toxizität in standardisierten Testsystemen sind teils unvollständig und widersprüchlich. Trotz vereinzelter Studien, in denen über positive Testergebnisse (z. B. SCE *in vivo*, Mikronukleustest im Hochdosisbereich) berichtet wurde, erscheint evident, dass Ethanol weder direkt mutagen noch gentoxisch ist [85, 221].

Die kontinuierliche Benetzung der Mundschleimhaut des Kaninchens mit 2 ml Ethanol für 15 min/d führte innerhalb von 4-12 Monaten zu Leukoplakie, jedoch fand keine Tumorentwicklung statt [194]. In einem Review von 1982 konnte kein Hinweis auf karzinogene Potenz ermittelt werden [42]. Eine 12 Jahre später durchgeführte Literaturrecherche lieferte eine zweifelhafte Einordnung mit der Schlussfolgerung, dass sich aus dem Gebrauch von Ethanol kein karzinogenes Risiko ergibt [70]. Die kokarzinogene Wirkung eines täglichen Alkoholkonsums gilt ab 10 g Ethanol/d als gesichert [261]. Diese Exposition ist jedoch mit der Anwendung bei der Händedesinfektion in keiner Weise vergleichbar. Als Fazit ist davon auszugehen, dass die Anwendung von Ethanol zur Händedesinfektion im Rahmen eines kanzerogenen Risikos unbedenklich ist.

Teratogenität

Die Auswirkungen bei chronischem Alkoholgenuss auf den Fetus sind für die Anwendung zur Desinfektion und Antiseptik nicht relevant. Epidemiologisch gibt es keinerlei Hinweise auf eine teratogene Gefährdung bei der Anwendung von Ethanol als antimikrobiellen Wirkstoff [56].

Ökotoxizität

Für Daphnien, Regenbogenforelle u. a. aquatische Lebewesen ergibt sich wie für Isopropanol die Einstufung „praktisch nicht toxisch“ [70]. Die LC₅₀ beträgt für *Leuciscus idus* (Goldorfe) 8140 mg/l/48 h, die EC₅₀ beträgt für *Daphnia magna* 9268–14221 mg/l/48 h [187].

Ethanol ist rasch und komplett biologisch abbaubar (biologische Abbaubarkeit 94 % im modifizierten OECD Screening Test). Eine Bioakkumulation ist nicht zu erwarten. Ebenso ist bei sachgemäßer Verwendung keine Störung in Kläranlagen zu befürchten [187].

ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG

Zur Händedesinfektion ist Ethanol gleichrangig mit n- und iso-Propanol als Mittel der Wahl einzustufen. Bei lokaler Anwendung sind weder systemische Nebenwirkungen noch Allergien oder Langzeitnebenwirkungen zu befürchten.

Aus toxikologischen Gründen sind Alkohole in Kombination mit Phenolen (z. B. 2-Biphenylol, 2-Benzyl-4-chlorphenol, Tetrabromcresol) nicht für die täglich wiederholte Anwendung zu empfehlen, zumal es keinen gesicherten Nachweis gibt, dass die Wirksamkeit dadurch signifikant besser ist.

Isopropanol (Propan-2-ol)

Resorption

Durch die längere Kohlenstoffatomkette ist Isopropanol lipidlöslicher als Ethanol. Daher wird er im Unterschied zu Ethanol dermal und inhalativ resorbiert. Bei Versuchen an Ratten lag die für Isopropanol kalkulierte Permeabilitätskonstante geringfügig höher als die *in vitro* für n-Propanol ermittelte ($1,35$ bis $1,5 \times 10^{-3}$ cm/h im Vergleich zu $1,2 \times 10^{-3}$ cm/h) [19]. Bei intensiver Exposition gegenüber Isopropanol kann es zu toxischen Nebenwirkungen kommen [291]. Für die Händedesinfektion sind diese Befunde jedoch als nicht relevant anzusehen.

Ein 22 Monate alter Junge, der Umschläge mit insgesamt 625 ml Propan-2-ol zur Fiebersenkung bekam, wurde durch dermale und inhalative Resorption (Dämpfe) innerhalb von 4 h komatos. Nach 24 h war er jedoch vollkommen genesen. Ein 6 Monate altes Kind erhielt innerhalb von 2 h zweimal für jeweils 30 min Umschläge mit 70 % Isopropanol zur Fiebersenkung. Nach 8 h wurde es komatos, nach 34 h setzte die Genesung ein. Hierbei wurden Blutspiegel von > 200 mg/100 ml ($> 2 \%$) erreicht [184]. Eine 48-jährige Frau hatte mit Isopropanol getränktes Handtücher regelmäßig auf Hand und Unterarm zur Schmerzstillung aufgelegt. Innerhalb von 6 Monaten entwickelten sich multiple neurologische und cardiale Beschwerden, die nach Absetzen der Umschläge innerhalb von 3 d abgeklungen waren [169]. In ähnlicher Weise geriet ein $2\frac{1}{2}$ -jähriges Mädchen in einen komatösen Zustand. Der Blutspiegel an Propan-2-ol betrug 128 bzw. 130 mg % [84, 257]. Nach versehentlicher oraler Aufnahme eines Nagellackentferrers mit 60 % Isopropanol durch einen 2-jährigen Jungen wurde dieser innerhalb von 3 h komatos. Nach intensivmedizinischer Behandlung kam es jedoch selbst nach dieser oralen Vergiftung zur Genesung [219]. Ein 1500 g schweres Frühgeborenes verstarb innerhalb von 12 Stunden, nachdem es versehentlich 2 Stunden lang mit 70% Isopropylalkohol über den Luftbefeuchter exponiert wurde [282].

Da Isopropanol im Organismus rasch metabolisiert wird, wäre selbst bei einer Resorption im Spurenbereich durch die Anwendung zur Händedesinfektion keine toxische Gefährdung zu erwarten. Die Halbwertzeit beträgt im Säugetierorganismus nur 0,6–2 h [262], wobei die Aktivität der Alkoholdehydrogenase der limitierende Faktor für den Abbau ist [40].

Auch aus tierexperimentellen und arbeitsmedizinischen Befunden zur inhalativen Exposition ergeben sich keine Anhaltspunkte für eine inhalative Gefährdung bei der Händedesinfektion. Bei Exposition von Ratten mit 8575 mg/m³ 7h/d für 19 d waren keine Blutspiegel messbar. Erst bei der höchsten geprüften Dosis von 17150 war ein Blutspiegel von 570 µg/ml nachweisbar [200]. Bei Druckern mit einer Exposition zwischen 8 und 647 mg/m³ während 7 d waren ebenfalls keine Blut- oder Urinspiegel für Isopropanol messbar. Mit steigender Exposition stieg jedoch der Gehalt des Hauptmetaboliten Aceton im Blut bis auf 15,6 µg/ml und im Urin bis auf 18,2 µg/ml an. Die pulmonale und renale Clearance variierte von 41–97 ml/min und 0,1–0,3 ml/min [30].

Toxizität

Zytotoxizität: Folgende Höchstkonzentrationen wurden mit lediglich minimalen morphologischen Alterationen in der Zellkultur toleriert: humane Hepatomzellen 5,5 g/l, Mausfibroblasten 3T3 und Makrophagen 6,2 g/l, Hamsterfibroblasten 6,3 g/l und Kaninchen-Korneazellen 6,7 g/l [26]. Da bei dermaler Anwendung derartige Expositionen im lebenden Hautgewebe nicht zu erwarten sind, ist eine direkte Zytotoxizität nicht zu befürchten.

Akut: Isopropanol rangiert analog wie bei der mikrobiologischen Aktivität auch bei der akuten Toxizität zwischen Propanol und Ethanol mit folgenden LD₅₀-Werten (mg/kg KM): Sc Maus 6300 (60 %ige Lösung), or Maus 3600, or Ratte 4800–5840, or Hund 6150, dm Kaninchen 13000, ip Maus 4477, dm Ratte 2735, iv Ratte 1088, iv Maus 1509 [67, 116, 158, 202] (Tab. 5).

Chronisch: Bei oraler Gabe von 571 und 2355 mg/kg KM (0,5 und 2,5 %ige Lösung) mit dem Trinkwasser für 27 Wochen wurde bei Ratten bis zur 13. Woche eine Retardation von Wachstum und KM, danach ein höherer KM-Zuwachs als bei den Kontrolltieren verursacht. Histologisch waren keine pathologischen Veränderungen feststellbar [170].

Bei inhalativer Exposition für 6 h/d an 5 d/Woche für 105 Wochen ergab sich als NOEL 500 ppm [37, 38].

Bisher existieren nur wenige Daten zur Neurotoxizität für Isopropanol [214], so dass die EPA [67] die vorliegenden Daten zur Beurteilung des neurotoxischen Potenzials von Isopropanol als inadäquat befand. Daher wurden von der EPA Testvorschriften für die Hersteller ausgearbeitet, die gesundheitsschädliche Einflüsse durch Isopropanol aufdecken sollten [35]. Bei akuter Exposition/Ratte ergab sich als NOEL für Verhaltensänderungen 500 ppm für männliche und 1500 ppm für weibliche Tiere. Im subchronischen Inhalationstest wurde die motorische Aktivität durch >5000 ppm Isopropanol beeinflusst. Neuropathologisch waren weder bei subakuter noch bei subchronischer Inhalation Läsionen nachweisbar [35, 36]. Derartige Expositionen werden bei der Händedesinfektion nicht annähernd erreicht. Auch unter Berücksichtigung der tierexperimentellen Prüfung der Neurotoxizität eines Isopropanol-basierten Hände-Desinfektionsmittels bei dermaler Applikation (vgl. Seite 132) ist bei Anwendung zur Händedesinfektion keine neurotoxische Gefährdung abzuleiten. Selbst bei inhalativer Exposition (735 mg/m³ für 6 h/d an 5 d/Woche für 15 Wochen/Ratte) wurden keine Verhaltensänderungen im Open-field-Test induziert [245].

Inhalationstoxizität: In den vergangenen 20 Jahren wurden zahlreiche Studien zur Inhalations- und Lungentoxizität von 2-Propanol durchgeführt, die jedoch durchgehend auf Tierexperimenten im hohen Dosisbereich basierten. Die inhalative LC₅₀ für die Ratte beträgt danach 46.500 mg/m³ über 4 h [187] bzw. etwa 20.000 ppm (Ratte über 8 h) [160]. Im subletalen Dosisbereich konnten Induktionen fremdstoffmetabolisierender Enzyme in Leber und Niere (z. B. CYP ab 200 ppm, Ratte) [295], flüchtige Entzündungszeichen des Respirationstraktes (400 ppm, Meerschweinchen) [209] und eine Erhöhung der motorischen Aktivität (5000 ppm, Ratte) [36, 89] festgestellt werden. Wenn man jedoch davon ausgeht, dass für eine Händedesinfektion etwa 3 ml eingesetzt werden und diese Menge etwa 2 ml Iso-

propanol entspricht, ergäbe sich bei einer durchschnittlichen Raumgröße von 50 m³ als „worst case“ eine Innenraumluftkonzentration von etwa 40 mg/m³ (< 20 ppm) die sich aufgrund des ständigen Luftwechsels in Arbeitsräumen rasch weiter verdünnen würde. Damit kann auf der Basis der tierexperimentellen Befunde und der anzunehmenden Expositionszeiten und -konzentrationen ein inhalatives Risiko für den Menschen durch den Einsatz von Isopropanol bei der Händedesinfektion ausgeschlossen werden.

Einfluss auf das Immunsystem: In vitro wird durch 0,5–5 % Isopropanol die Einbaurate von Thymidin in Con A-stimulierte Milzzellen/Maus erhöht, verbunden mit einem Anstieg des Anteils lebender Zellen [227].

MAK-Wert: 500 mg/m³ (200 ppm), Schwangerschaft Gruppe C [61, 187].

Lokale Verträglichkeit

Haut: Bei Kaninchen, Meerschweinchen und Mensch ergab sich im Test auf primäre dermale Irritation die Einstufung als Nichtirritans [203].

Beim Menschen ist die Verträglichkeit bei der Händedesinfektion vergleichbar mit Ethanol und Propanol [149].

Bei 6 Neonaten (jünger als 27 Wochen) wurden nach Auftragung eines Isopropanol-haltigen Präparates mittels Tupfer auf die Haut oder den Nabelbereich mit nachfolgender Durchnässung der Windel Erytheme, Blasen oder Verbrennungen 3. Grades verursacht [247].

Auge: Im Draize-Test am Kaninchen ergab sich gemäß US EPA Kriterien die Einstufung als „korrosiv“ mit persistierender Augenschädigung > 21 d nach Applikation [190]. Nach Applikation von 70 %igem Isopropanol kam es je nach Applikationsmenge (0,01–0,1 ml) nach 14 d bzw. 7 d zur vollständigen Restitution [99].

Wunde: 60 %iges Isopropanol erreicht im Explantat-test nicht die Verträglichkeit von Ethanol 70 %ig (Explantatrate 81 %, Wachstumsrate 50 %), übertrifft aber Schleimhautantiseptika z. B. auf Chlorhexidinbasis signifikant an Verträglichkeit (Explantatrate 36 %, Wachstumsrate 3 %), so dass auch unter diesem Gesichtspunkt die Verträglichkeit der niederen Alkohole bestätigt wird [146].

Sensibilisierungspotenz: Tierexperimentell ist Isopropanol nicht allergen. Dennoch gibt es schwer interpretierbare Einzelfälle mit positivem Patch-Test bei Kontaktkzemen, wobei die Exposition in 4 der 5 Fälle durch Isopropanol in Kombination mit anderen Wirkstoffen stattgefunden hatte, die Reaktion im Patch-Test allerdings durch chemisch reinen Isopropanol ausgelöst wurde [75, 76, 129]. Einer der Betroffenen reagierte zugleich positiv auf Propanol, 1-Butanol, 2-Butanol und Formaldehyd, jedoch nicht auf Ethanol und Methanol [176]. Auch in einer neueren Literaturrecherche [267] konnten keine Berichte über Sensibilisierungen gegen Isopropanol aufgefunden werden.

Mutagenität/Karzinogenität

Negative Ergebnisse ergaben sich im Salmonella-Mutagenitätstest (Ames-Test), im Zelltransformationstest (SAA/SHE), bei der Überprüfung der A neuploidie in *Neurospora crassa*, im Micronucleustest (Maus) sowie hinsichtlich der HGPRT-Mutationen in CHO-Zellen [70, 187].

Bei inhalativer Exposition von Ratte und Maus bis 5000 ppm für 6 h/d an 5 d/Woche für 105 Wochen ergaben sich keine Hinweise auf karzinogene Potenz [37, 38].

Teratogenität

Als NOEL (orale Gabe) für die fetale Entwicklung bei der Ratte wurden 400 mg/kg/d [70], beim Kaninchen 480 mg/kg/d [280] ermittelt. In einer Studie über 2 Generationen betrug der NOEL bei der Ratte für die Reproduktion 1000 mg/kg/d [72].

Bei inhalativer Exposition bei der Ratte wurde durch 3500 ppm 7 h/d während der Gestationsperiode eine geringe KM-Verminderung induziert [200].

Auch aus diesen Befunden lässt sich keine Gefährdung bei Anwendung zur Händedesinfektion ableiten.

Ökotoxizität

Isopropanol ist biologisch leicht abbaubar (95 % in 21 d im modifizierten OECD-Test), so dass keine Bioakkumulation zu erwarten ist. Bei sachgemäßer Anwendung wird die Abwasserreinigung nicht gestört. Für aquatische Organismen ergibt sich die Einstufung „nicht toxisch“ (LC₅₀ für Pimephales promelas (Elritze) 9640 mg/l/96 h, EC₅₀ für Daphnia magna 13299 mg/l/48h) [187].

ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG

Analog wie für Ethanol und Propanol ergibt sich bei Einsatz von Isopropanol zur Händedesinfektion kein Anhaltspunkt für eine Gefährdung des Hautorgans sowie für eine systemische Gefährdung.

Mecetroniumetilsulfat (MES)

Resorption

Nach dermaler Applikation von radiomarkiertem Mecetroniumetilsulfat (MES) unter okklusiven Bedingungen für 24 Stunden betrug die percutane Absorption bei der Ratte lediglich ca. 2 % [206].

Toxizität

Akut: Es ergibt sich die Einstufung „leicht“ bzw. „mäßig toxisch“ [205] (s. Tab. 5): or LD₅₀ für Ratte und Kaninchen > 2000 mg/kg KM (für 30 %ige wässrige Lösung).

Lokale Verträglichkeit

Haut: In Kombination mit Alkoholen und rückfettenden Zusätzen ist die Hautverträglichkeit im Läppchentest, im 6-wöchigen Gebrauchstest und unter Belastungsbedingungen sehr gut bzw. gut [205].

In einer Akzeptanzstudie an freiwilligen Probanden ohne berufliche Anwendung von Hände-Desinfektionsmitteln schnitt die Kombination von MES, Propan-2-ol und Propan-1-ol im Vergleich zu 5 anderen alkoholischen Präparaten deutlich besser ab (Wirkstoffbasis: 63,1 Gew.-% Propan-2-ol + 0,1 % Butandiol, 75 Gew.-% Ethanol, 78,2 Gew.-% Ethanol + 0,1 % Tetrabromocresol, 70 Gew.-% Propan-2-ol + 10 Gew.-% Ethanol, 46 Gew.-% Ethanol + 27 Gew.-% Propan-2-ol + 1 % Benzylalkohol). Bei Probanden aus dem medizinischen Bereich mit täglich mehrmaliger Anwendung alkoholischer Hände-Desinfektionsmittel lag dieses Präparat nach der Kombination von Propan-2-ol mit Butandiol bezüglich der Merkmale Austrocknung und Rückfettung auf Rang 2, wobei die Unterschiede nicht signifikant waren [149].

In einer 8-monatigen kontrollierten Anwendungsstudie erwies sich MES hautverträglicher als Chlorhexidin. Verglichen wurden zwei Handelspräparate auf Basis von n- und iso-Propanol mit Gehalt von Mecetroniumetilsulfat (A) bzw. Chlorhexidin (B) im cross over mit 3-wöchiger Wash-out-Phase. Die Präparate wurden gleichmäßig und intensiv 7 mal pro Arbeitstag in den einen Unterarm eingerieben (2–3 ml), während die kontralaterale Seite unbehandelt blieb. Nach 6 Monaten führte A zu signifikant geringerer Abschuppung als B, wobei in beiden Fällen die Abschuppung auf unbehandelter Haut höher war. Die günstigere Einstufung von A im Vergleich zu B ergab sich auch bei der dermatologischen Bewertung und der Akzeptanzbeurteilung. Die pH-Werte lagen auf den behandelten Arealen zu allen Messzeitpunkten über dem Niveau der unbehandelten Areale. Der TEWL lag in den behandelten Arealen zu allen Messzeitpunkten hochsignifikant über dem Niveau der unbehandelten Areale, wobei sich die Werte für A und B nicht signifikant unterschieden. Hauttemperatur und Ergebnisse der Hautmikrophotographie zeigten einen annähernd parallelen Verlauf zwischen behandelten und unbehandelten Arealen, was sich auch in der subjektiven Eigenbewertung widerspiegelte. In der Gesamtbeurteilung konnte keinerlei Hautschädigung durch die alkoholischen Hände-Desinfektionsmittel festgestellt werden [112].

MES ist nicht nur gut hautverträglich, sondern hat eine hautprotektive Eigentumwirkung, nachgewiesen durch Herabsetzung der Hautrauigkeit [227].

Die Antiperspirantwirkung unter dem chirurgischen OP-Handschuh ist als zusätzlicher Vorteil bei Einsatz in Präparaten zur chirurgischen Händedesinfektion zu werten [226].

Schleimhaut: MES darf lt. Herstellerangabe nicht auf Schleimhäuten eingesetzt werden.

Sensibilisierungspotenz: Tierexperimentell (Maximisationstest nach Magnusson und Kligman) war MES nicht allergen [206].

Mutagenität/Karzinogenität

MES zeigte keine mutagenen Eigenschaften sowohl in unterschiedlichen *in vitro* Tests (Ames Test, Maus Lymphom Assay, Chromosomenaberrationstest) als auch *in vivo* im Micronucleustest an der Maus [206].

Zur Karzinogenität liegen keine Studien vor. Die negativen Gentoxizitätstests ergeben keine Hinweise auf eine karzinogene Wirkung.

Teratogenität

Zur teratogenen Wirkung von MES liegen keine Studien vor.

Ökotoxizität

Auf Grund der chemischen Struktur ist eine Abbaubarkeit zu erwarten. Daten konnten nicht recherchiert werden.

ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG

MES ist in Kombination mit Alkoholen Mittel der Wahl zur chirurgischen und hygienischen Händedesinfektion.

Phenoxyethanol

Resorption

In vitro wurde für Phenoxyethanol, in Methanol verabreicht, bei menschlicher Haut eine Absorption von $59,3 \pm 7\%$ innerhalb von 6 h nachgewiesen [234]. Auf Grund der Absorption durch intakte Haut und der z. T. stattfindenden Resorption wurden bei 3 neutropenen Patienten mit schwerer durch gramnegative Erreger verursachte Cellulitis bei zuvor erfolgloser intravenöser Antibiotikagabe Therapiever suchen mit lokaler Applikation von Phenoxyethanol bei Patienten durchgeführt. Dadurch wurde eine prompte, drastische Verbesserung erreicht [188].

Toxizität

Zytotoxizität: Erst ab 0,01–0,5% wurden Apoptose (programmierter Zelltod) und ab 1% Nekrosen bei HL60-Zellen (humane Lymphozyten) induziert [3]. Damit ergibt sich eine hohe therapeutische Breite für die dermale Anwendung.

Akut: Es ergibt sich die Einstufung „leicht“ bzw. „mäßig toxisch“ (s. Tab. 5): LD₅₀ or Ratte 1,3 g/kg bzw. > 2 g/kg KM [187, 285].

In Fischfarmen wird es zur Anästhesie eingesetzt, wobei der Wirkungsmechanismus nicht bekannt ist. Möglicherweise kommt es zur Expansion neuronaler Zellmembranen [34].

MAK-Wert: 20 ml/m³ (110/m³), Schwangerschaft Gruppe C [61].

Chronisch: Nach beruflicher Exposition mit Phenoxyethanol zur Analgesie und Immobilisation von Fischen entwickelten 3 Frauen Kopfschmerz und Intoxikations-symptome, gefolgt von verringertem Gefühl und reduzierter Kraft der Hände und Finger. Nach 1–2-jähriger Exposition manifestierte sich eine kognitive Beeinträchtigung mit Arbeitsunfähigkeit, wobei durch neuropsychologische Tests persistierende fokale kognitive Veränderungen nachgewiesen werden konnten. Bei einer Patientin bestand eine Hypofunktion des Labyrinths [191]. Auf Grund einer persönlichen Rücksprache mit dem Autor stellen Schmuck et al. [250] diese Befundinterpretation allerdings in Zweifel. Auf folgende experimentelle und Anwendungsbeobachtungen

soll jedoch in diesem Zusammenhang hingewiesen werden. Nach Ersatz von Formaldehyd durch Phenoxyethanol zur Konservierung anatomischer Leichen kam es bei 33 % der Studenten während der Sektion zu ungewöhnlicher Müdigkeit und Schläfrigkeit und bei etwa 27 % zu ungewöhnlichem Kopfschmerz [80]. In einer nachfolgenden Beobachtung berichteten 16 % exponierter Studenten über Konzentrationsprobleme, 3 % über Erinnerungsverlust und ein Student über taube Finger. Nach 1–2 Tagen waren die neurotoxischen Beschwerden abgeklungen [191]. Tierexperimentell wurde nachgewiesen, dass Phenoxyethanol und/oder seine Metaboliten rasch die Blut-Hirn-Schranke passieren können [1]. In vitro hat von 17 geprüften Glycolethern nur Phenoxyethanol den N-methyl-D-Aspartat (NMDA) Rezeptor-vermittelten Ionenfluß reduziert [196]. Da die meisten NMDA-Antagonisten neurotoxisch wirken, diskutieren die Autoren die Möglichkeit eines neurotoxischen Potenzials [197]. Auch wenn diese Befunde nicht für den Einsatz in Händedesinfektionsmitteln relevant sein sollten, erscheint es dennoch angebracht, Serumspiegeluntersuchungen bei langfristiger Anwendung durchzuführen, um ein neurotoxisches Risiko mit Sicherheit auszuschließen.

Inhalationstoxizität: Nach Angaben des National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) kann es nach Inhalation von 2-Phenoxyethanol zu Husten und Reizungen der oberen Atemwege kommen (Inhalation Risk: „No indication can be given about the rate in which a harmful concentration in the air is reached on evaporation of 2-phenoxyethanol at 20 °C“). Gesundheitsstörungen infolge der Inhalation von 2-Phenoxyethanol wurden bisher nicht beschrieben und sind aufgrund der Einsatzmengen und des vergleichsweise niedrigen Dampfdrucks bei 20 °C im Rahmen der Händedesinfektion nicht zu erwarten.

Lokale Verträglichkeit

Haut: Bei dermalem Kontakt wird es reizlos toleriert [285].

Auge: Im Draize-Test ergibt sich die Einstufung reizend [187].

Wunde: Bei Wundkontakt kommt es nicht zur Reizung [285].

Sensibilisierung: Vereinzelt sind allergische Reaktionen bei dermaler Exposition [58, 81, 174, 271] sowie nach DPT-Schutzimpfung [283] beschrieben, obwohl tierexperimentell keine Sensibilisierung im Maximisationstest induziert wurde [31]. Bei einer Urticaria, die durch eine mit 1 % Phenoxyethanol konservierte Körperlotion ausgelöst wurde, konnte nicht geklärt werden, ob es sich um eine IgE-vermittelte Reaktion oder um eine nicht immunologisch bedingte Hypersensitivität handelte [22]. In Anbetracht der breiten Anwendung von Phenoxyethanol zur Konservierung muss sein sensibilisierendes Potenzial als sehr gering eingeschätzt werden [114, 181, 251].

Mutagenität/Karzinogenität

Der Wirkstoff ist nicht in aktuellen Listen aufgeführt. In vitro und *in vivo* Genotoxizitätstests verliefen negativ. Struktur, Metabolismus und Ergebnisse der Mutagenitätstests ergeben keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung [60].

Teratogenität

Bei dermaler Applikation am Kaninchen wurden bis zur geprüften Dosis von 1000 mg/kg KM/d keine embryotoxischen, fetotoxischen oder teratogenen Nebenwirkungen induziert, obwohl diese Dosis hoch toxisch für die Muttertiere war (intravaskuläre Hämolyse, z. T. Exitus). Die auf 600 mg/kg KM/d reduzierte Dosis war ebenfalls toxisch für die Muttertiere und erst bei 300 mg/kg KM/d ergaben sich keine Hinweise auf mütterliche Toxizität [256].

Ökotoxizität

Die Eliminierbarkeit liegt bei > 70 Gew. %. Die LC₅₀ beträgt für *Leuciscus idus* (Goldorfe) 220–460 mg/l/96 h. Die sachgemäße Einleitung in adaptierte biologische Kläranlagen ist offenbar unproblematisch [182].

ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG

Da Phenoxyethanol dermal resorbiert werden kann, empfiehlt es sich, für den Fall einer beabsichtigten langfristigen täglich vielfachen Anwendung in Händedesinfektionsmitteln systemische Risiken durch gezielte Untersuchungen auszuschließen.

Polihexanid

Resorption

Bei Anwendung eines Präparates auf Basis von 0,04 % Polihexanid und Polyethylenglycol auf Haut und Wunden war keine Resorption nachweisbar (Sensitivität der Analytik > 10 ppm) [290].

Toxizität

Akut: Für die Kombination aus 0,04 % Polihexanid und Polyethylenglycol ergibt sich im Zytotoxizitäts- und Phytotoxizitätstest (Kressetest) die Einstufung „untoxisch“, was bei Antiseptika nur noch für Taurolidin, Ethanol, Propan-1-ol und Propan-2-ol im Zytotoxizitätstest der Fall war [144, 145].

Für Polihexanid als reinen Wirkstoff liegen folgende Werte vor: LD₅₀ or Ratte 5000 mg/kg KM, IC₅₀ FL-Zellkultur (menschliche Amnionzellen) 30 mg/l, IC₅₀ Kresse 800 mg/l [158, 285].

Chronisch (orale Exposition): Der NOEL lag im 2-Jahres-Fütterungstest bei 200 mg/kg KM [156].

Lokale Verträglichkeit

Haut: Polihexanid ist sehr gut hautverträglich [285].

Auge: Durch die Kombination aus 0,04 % Polihexanid und Polyethylenglycol wird innerhalb 5 min im Chorioallantoismembrantest am Hühnerei (HET-CAM

Test) 0,1 %ig keine Reizantwort induziert, bei 0,2 % treten leichte Hyperämie und vereinzelt Hämorrhagien auf [147]. Die Schwelle der primären Augenreizung ist beim Kaninchen > 25% [285].

Wunde: Im Explantationstest wurden Wachstum und Flächenausdehnung im Vergleich zu anderen Antiseptika am wenigsten gehemmt [146]. Bis zur effektiven Wirkkonzentration von 0,04 % wird die Wundheilung nicht verzögert [130]. In einer doppelblinden, randomisierten und kontrollierten Studie an oberflächlichen Hautwunden des Schweins waren mit Polihexanid behandelte Wunden weniger entzündet und heilten signifikant rascher ab als bei Anwendung eines Octenidinhaltigen Präparates bzw. bei Anwendung von Ringerlösung [135].

Sensibilisierungspotenz: Polihexanid ist tierexperimentell nicht allergen und nicht photosensibilisierend [156].

In zwei Fällen trat nach Wundantiseptik eine schwere Anaphylaxie auf, die allerdings im Prick-Test nicht bestätigt wurde [212].

Mutagenität und Karzinogenität

Es besteht kein Anhalt für eine mutagene oder karzinogene Gefährdung [156].

Teratogenität

Bei oraler Applikation der Kombination aus 0,04 % Polihexanid und Polyethylenglycol wurden beim Kaninchen in einer Dosierung von 32 mg/kg KM/d embryotoxische Effekte nachgewiesen. Teratogene Effekte traten nicht auf (NOEL für embryotoxische Effekte 8 mg/kg KM/d). Bei der Ratte traten bei oraler Gabe von 100 mg/kg KM/d embryotoxische Effekte auf, bei intraperitonealer Applikation waren ab 10 mg/kg KM/d teratogene Effekte feststellbar. Vergleichbare Effekte wurden bei der Maus (40 mg/kg KM/d, oral) nicht nachgewiesen [77]. Auf Grund der Befunde zur Resorption lässt sich aus diesen Befunden jedoch keine Gefährdung bei Anwendung zur Händedesinfektion ableiten.

Ökotoxizität

Im geschlossenen OECD-Flaschentest (OECD 301 D) ist Polihexanid nur unvollständig abbaubar (13,5 % nach 28 d) [298].

ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG

Aus toxikologischer Sicht ergeben sich für Polihexanid keine Anwendungseinschränkungen in alkoholischen Präparaten zur Händedesinfektion.

Die Anwendung bei Kleinkindern und Säuglingen sowie in der Stillzeit sollte nur bei zwingender Indikation erfolgen (z. B. zu erwartendes Versagen anderer Wirkstoffe) [143].

Polividoniod

Resorption

Iod wird von allen Bereichen der Körperoberfläche resorbiert. Die renale Iodausscheidung ist abhängig von Anwendungsareal, applizierter Menge und Anwendungshäufigkeit. Von intakter Haut (z. B. präoperative Hautantiseptik) werden nur geringe Iodmengen resorbiert. Nach 10 maliger Waschung der Hände und Unterarme mit PVP-Iod-Seife in 30 min Abstand wurden 0,6 % des applizierten Gesamtiods resorbiert. Am folgenden Tag betrug die renale Iodausscheidung 180 µg [91]. Nach einmaliger chirurgischer Händedesinfektion (2 min Seifenwaschung, 5 min Händedesinfektion mit PVP-Iod-Lösung, nach 1 h Abspülen der Hände) stieg die renale Iodausscheidung im 24-h-Sammelurin auf fast das Doppelte des Ausgangswerts an (von $165,3 \pm 107,9$ µg I/g Kreatinin auf $243 \pm 98,3$ µg I/g mit 133,3 als kleinstem und 450,3 µg I/g Kreatinin als höchstem Wert). Dabei waren bei 1/3 der Probanden die Werte > 300 µg I/g Kreatinin (Kramer unveröff.). Die Tagesausscheidung überstieg im Median mit $322,3 \pm 111,1$ µg mit einem Maximalwert von 599,83 µg die Grenze der Iodkontamination von 300 µg I/d bzw. pro g Kreatinin [95, 110]. Die im Fall einer solchen Iodbelastung möglichen Schilddrüsenfunktionsstörungen reichen in Abhängigkeit von der Schilddrüsensituation sowie der Höhe und Dauer der Iodbelastung von der Auslösung einer Hyperthyreose, die sich bei einer extremen Stoffwechselentgleisung zur lebensbedrohlichen thyreotoxischen Krise entwickeln kann, bis zu hypothyreoten Stoffwechsellagen und Thyreoiditiden [29]. Bei der Beurteilung dieser Befunde ist allerdings zu berücksichtigen, dass in der Literatur im Vergleich zu unseren Ergebnissen z. T. sehr viel größere Iodidresorptionsmengen ohne nachfolgende Schilddrüsenfunktionsstörung beschrieben wurden. Das kann mit dem multifaktoriellen Geschehen dieses Krankheitsbildes zusammenhängen.

Bei wiederholter Anwendung und/oder Schilddrüsenvorerkrankungen sind Schilddrüsenfunktionsstörungen jedoch möglich, was durch eine Reihe von Kasuistiken belegt ist [21, 79, 92, 119, 120, 229, 263].

Hohe Urinspiegel (> 1000 µg) werden nach Anwendung von Iodophoren in der Mundhöhle, in der Vagina sowie auf ausgedehnten Wund- und Verbrennungsflächen erreicht. Die daraus resultierende Erhöhung des Iodspiegels im Blut ist im allgemeinen passager. Bei Neugeborenen ist die dermale Resorption etwas höher und wegen der noch nicht ausgereiften Schilddrüsenfunktion kritisch zu bewerten, da die Auslösung einer transienten Hypothyreose möglich ist [143].

Verteilung und Elimination erfolgen nach dem von Iod bekannten Mechanismus, jedoch wegen verzögerter Freisetzung des komplex gebundenen Iods weniger stoßartig (Bindung an Proteine, z. T. Kumulation in der Schilddrüse, Ausscheidung renal als I) mit einer biologischen Halbwertzeit von ca. 2 d [91]. Resorbiertes PVP wird vorwiegend renal ohne tubuläre Reabsorption eliminiert, wobei hochmolekulares PVP nicht nierengängig ist und daher lange gespeichert wird; da PVP nur von serösen Häuten resorbiert wird, ist bei derartiger Anwendung (falls Indikation überhaupt gegeben!) nur PVP < 40.000 Molmasse anzuwenden [93, 94].

Toxizität

Akut: Es ergibt sich die Einstufung „praktisch nicht toxisch“ oder „leicht bzw. mäßig toxisch“ (s. Tab. 5): LD₅₀ (mg/kg KM) or Ratte ~ 6000, sc ~ 2000, ip für Kaninchen ~ 360, für Maus 400–600, für Ratte bzw. Hund ~ 400, iv Kaninchen 110 [143, 285].

Chronisch (orale Exposition): Subchronische Toxizitätsprüfungen wurden u. a. an Ratten in Form der Beimischung von PVP-Iod (10 % verfügbares Iod) zum Futter zwischen 75 und 750 mg PVP-Iod/kg/d über einen Zeitraum bis zu 12 Wochen durchgeführt. Nach Absetzen der PVP-Iod-Zufuhr stieg lediglich der PBI (protein bound iodine) weitestgehend reversibel und dosisabhängig an, verbunden mit unspezifischen histopathologischen Veränderungen der Schilddrüse. Eine Hyperthyreose ist bei längerem Gebrauch nicht auszuschließen, aber bei Schilddrüsengesunden offenbar eine Rarität. Von der FDA wird für Schilddrüsengesunde eine Anwendung über weniger als 7d in der Selbstmedikation als sicher auch auf Schleimhäuten von Mund und Rachen eingestuft [143]. Dabei ist allerdings die in den USA im Vergleich zu Deutschland höhere alimentäre Iodversorgung zu berücksichtigen, weshalb z. B. die Grenze für eine Iodkontamination in den USA mit 1000 µg I/d festgesetzt ist [102].

Lokale Verträglichkeit

Haut: In den Anwendungskonzentrationen ist PVP-Iod gut verträglich [143].

Schleimhaut: Bis zur Konzentration von 1,25 % findet keine Beeinflussung der Ziliarfrequenz des Nasenepithels statt [240]. 0,5 %iges PVP-Iod ist unverträglich bei Harnblasendauerspülung, wohingegen 0,25 %iges PVP-Iod überwiegend toleriert wurde. Bei ip Gabe wurden im Tierexperiment Fettgewebekrosen ausgelöst [143].

Auge: PVP-Iod ist 1,25(-5)%ig Mittel der Wahl zur präoperativen Augenantiseptik [16, 153].

Knorpel, Mittelohr, Peritoneum: PVP-Iod ist in wässriger Lösung *in vitro* und tierexperimentell im Unterschied zu Octenidin verträglich für adulten Knorpel [83, 193]. Bei Applikation im Mittelohr wirkte PVP-Iod im Unterschied zu Chlorhexidin und Ethanol nicht neurotoxisch [218].

Wunde: In vitro wirkt PVP-Iod bis zur Verdünnung 1:100 zytotoxisch auf Fibroblasten, wobei die Regenerationsfähigkeit bis zur Verdünnung 1:2 irreversibel geschädigt wird. Ab der Verdünnung 1:10 steigt die Zellzahl nach primärem Abfall erneut an [299].

Nur Polihexanid (0,04 % in Kombination mit Polyethylenglycol) sowie Taurolin sind lokal noch verträglicher als Polividoniod, jeweils bezogen auf wässrige Lösungen, jedoch ist PVP-Iod weitaus besser verträglich als Chlorhexidin und Octenidin. PVP-Iod-Liposomenkomplexe erhöhen die Verträglichkeit im Vergleich zu wässrigen Iodophorzbereitungen und vermögen *in vitro* wie Polihexanid (0,04 % in Kombination mit Polyethylenglycol) das Wachstum explantierter Gewebe zu stimulieren [232]. Bei Konzentrationen über 2 % PVP-Iod wurden tierexperimentell Wundheilungsstörungen beobachtet. Ab 0,75 % ist der verzögernde Einfluss tendenziell erkennbar; durch 0,2 % wird die Wundheilung dagegen gefördert [23]. Diese Befunde stellen für die dermale Anwendung jedoch keine Einschränkung dar.

Sensibilisierungspotenz: PVP-Iod ist tierexperimentell weder sensibilisierend noch photosensibilisierend [297]. Unter Berücksichtigung der weltweit häufigen antiseptischen Anwendung kommen allergische Reaktionen sehr selten vor, wobei toxische oder allergische Reaktionen auf den PVP-Anteil bisher nicht gesichert sind [20,64].

Mutagenität/Karzinogenität

In einfachen Prüfsystemen (*in vitro*) war eine mutagene Potenz von PVP-Iod nachweisbar, tierexperimentell (*in vivo*) allerdings nicht [85]. Bei indikationsgerechter Applikation und Dosis wird beim Menschen kein mutagenes bzw. karzinogenes Risiko gesehen [85, 87].

Teratogenität

Es gibt weder tierexperimentell noch epidemiologisch Hinweise für teratogene Risiken [56].

Ökotoxizität

Im geschlossenen OECD-Flaschentest (OECD 301 D) waren PVP und PVP-Iod bereits nach 5 d vollständig abgebaut [298].

ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG

Bei Personen mit normaler Schilddrüsenfunktion ist bei einmaliger bzw. kurzfristiger Anwendung PVP-Iod-basierter Hände-Desinfektionsmittel die Manifestation pathologischer Schilddrüsenveränderungen nicht zu erwarten [10, 93, 238]. Bei längerfristiger Anwendung, z. B. zur chirurgischen Händedesinfektion, empfiehlt sich jedoch eine Überwachung der Schilddrüsenfunktion. Unabhängig davon sind die Kontraindikationen und Anwendungseinschränkungen für PVP-Iod zu beachten. Eine Anwendung über Monate bzw. Jahre ist wegen der Schilddrüsengefährdung insbesondere bei alimentärem Ioddefizit nicht als risikolos anzusehen.

Die episomatische Anwendung von PVP-Iod bei Hyperthyreose, autonomem Schilddrüsenadenom, Dermatitis herpetiformis Duhring, Überempfindlichkeit gegen Iod oder andere Bestandteile, Radio-Iod-Therapie, auf Verbrennungswunden und frisch transplantiertem Gewebe sowie zur Peritoneallavage gilt als Kontraindikation [143].

Bei blander Knotenstruma, anamnestischen Schilddrüsenerkrankungen oder Gravidität muss ebenso wie während der Stillzeit, bei Früh- und Neugeborenen sowie Säuglingen bis zum sechsten Lebensmonat die Indikation sorgfältig abgewogen werden. Ggf. muß eine Anwendung äußerst limitiert erfolgen (nicht über längere Zeit und nicht großflächig). Nach der Therapie ist eine Kontrolle der Schilddrüsenfunktion angezeigt [143].

Bei Hautantiseptik vor Operationen muß eine „Pfützenbildung“ unter dem Patienten wegen möglicher Hautreizungen vermieden werden [73].

Propanol (Propan-1-ol)

Resorption

In Ermangelung von recherchierten Studien zur dermalen Resorption bei einer der Händedesinfektion vergleichbaren Situation kann aufgrund der Angabe im Sicherheitsdatenblatt [187], dass Propanol durch Inhalation und dermale Absorption zu einer Gesundheitsgefährdung führen kann, lediglich die Vermutung geäußert werden, dass aufgrund der im Vergleich zu Ethanol höheren Lipophilie eine Resorption möglich ist. In Versuchen an isolierter Epidermis des Menschen wurde für n-Propanol eine etwas höhere Permeabilitätskonstante als für Ethanol ($1,2 \times 10^{-3}$ bzw. $0,8 \times 10^{-3}$ cm/h) ermittelt [246].

Toxizität

Akut: Die akute Toxizität ist höher als von Ethanol, aber es ergibt sich auch für Propanol die Einstufung „praktisch nicht toxisch“ oder „leicht bzw. mäßig toxisch“ (s. Tab. 5) mit folgenden LD₅₀-Werten (mg/kg KM): dm Maus 89400, dm Kaninchen 4020 bzw. 5040, sc Maus 3230, 4700 bzw. 7300, or Ratte 1870, 5400 bzw. 10870, or Maus 6800, or Kaninchen 2824, ip Ratte 2247, ip Maus 3696, ip Meerschweinchen 1208, iv Ratte 590, iv Maus 697 [116, 128, 158, 187].

Propanol ist in Aromastoffen von Früchten und in Milch enthalten. Der Gehalt in Weinen, Spirituosen und Bier differiert zwischen 20 und 3700 mg/l [25].

Bei oraler Gabe von 1 g/kg KM einmal/d für 5 d war bei der Maus kein Einfluss auf die Bewegungskoordination feststellbar (max. Blutspiegel nach 10 min), bei 2 und 4 g war die Bewegungskoordination gestört, aber schon nach 2 h normalisiert [178].

Chronisch (orale Exposition): Bei Gabe von 3 g/kg/d für 4 Monate mit dem Trinkwasser wurden bei der Ratte keine Nebenwirkungen auffällig [122]. Es gibt keine Hinweise für ein Risiko chronisch-toxischer Nebenwirkungen bei Anwendung zur Händedesinfektion. Das ist in Analogie zu Ethanol schon allein deshalb nicht zu erwarten, weil es selbst bei einer nicht auszuschließenden Resorption im Spurenbereich aufgrund von Metabolisierung und Elimination nicht zur Akkumulation kommt.

Inhalationstoxizität: Die inhalative LC₅₀ von n-Propanol beträgt für die Ratte 9,8 mg/l/4 h und für die Maus 48 mg/m³ [187]. Die Inhalation hoher Konzentrationen von Propanol führt zu Irritationen des Respirationstraktes; noch höhere Konzentrationen sind neurotoxisch (Übelkeit, Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörungen). Die TLV beträgt 200 ppm. Es wurden in der Literatur keine Intoxikationen durch die inhalative Aufnahme von 1-Propanol berichtet. Auf der Basis des bestehenden Datenmaterials kann geschlussfolgert werden, dass eine Gefährdung der menschlichen Gesundheit durch Inhalation von n-Propanol bei der Händedesinfektion nicht gegeben ist.

Lokale Verträglichkeit

Haut: Im okklusiven Patchtest (Exposition unverdünnt 0,3 ml 10 min am Unterarm auf trockener bzw. für 10 min mit warmem Wasser vorbehandelter Haut) ergibt sich ebenso wie für Isopropanol die Einstufung als „nicht reizend“ [103].

In einer Anwendungsstudie an Probanden konnten keine Unterschiede zwischen Desinfektionsmitteln auf Basis von Ethanol, Propanol oder Isopropanol eruiert werden [149].

Auge: Binde- und Hornhautschäden heilten ohne Narbenbildung ab [121].

Sensibilisierungspotenz: Für Propanol ist wie für Ethanol (s. d.) keine sensibilisierende Wirkung bekannt [267].

Mutagenität/Karzinogenität

Mutagenität war in allen Testsystemen negativ [128].

Es liegt nur eine Studie zur Karzinogenität vor, die aus methodischen Gründen zur Risikobewertung ungeeignet ist [128]. In Übereinstimmung dazu wird im MSDS [182] die Aussage getroffen, dass kein karzinogenes Risiko besteht.

Teratogenität

Bei Konzentrationen bis zu 3500 ppm (inh.) wurden keine teratogenen Effekte induziert [199-201].

Ökotoxizität

Propanol ist biologisch komplett abbaubar (> 60 % in 5 d, Wassergefährdungsklasse 1, schwach wassergefährdend). Es besteht kein Risiko einer Bioakkumulation. Die LC₅₀ (96 h) variiert speziesabhängig zwischen 2500 und 4500 mg/l [128].

ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG

Selbst bei einer vergleichbaren dermalen Resorption von Propanol und Isopropanol ist aufgrund der toxikologischen Befunde und des im Vergleich zur alimentären Aufnahme bei Alkoholgenuss wesentlich geringeren Risikos keine Gefährdung bei Anwendung zur Händedesinfektion zu erwarten.

Triclosan

Resorption

Bei Anwendung 1 % Triclosan-haltiger Seife ist eine Resorption nachweisbar. Bei 3 % Wirkstoffgehalt betrug die Penetrationsrate im 24-h-Okklusivtest etwa 5 %, bei Anwendung flüssiger Seife mit 7 % Triclosangehalt 9 % [285]. In alkoholischer Lösung wurden durch menschliche Haut *in vitro* 6,3 % der applizierten Dosis durchgelassen [192]. Die transdermale Freisetzung von Triclosan wurde *in vitro* an Hitze-separierter menschlicher Epidermis mit der Zielsetzung bestätigt, Triclosan aufgrund seiner Antimalariawirksamkeit ggf. als „drug-in-glue“ Formulierungen dermal zur Malaria prophylaxe anzuwenden [39].

Bei Mundspülung mit 15 ml 0,03 %iger Triclosan-Lösung 2 mal/d für 21 d wurde ein mittlerer Plasmaspiegel von 74,5–94,2 µg/ml Triclosan bestimmt. 8 d nach der letzten Anwendung waren die Werte wieder normalisiert (< 2 ng/ml) [171]. Bei dreimaliger Anwendung pro Tag zum Zähneputzen mit 1,25 g Zahnpasta mit 0,3 % Tri-

closangehalt und kompletter oraler Aufnahme kam es nicht zur Akkumulation im Blut oder Plasma [9].

Die Elimination erfolgt überwiegend renal als Glucuronsäurekonjugat. Die biologische HWZ beträgt etwa 10 h [230].

Toxizität

Akut: Es ergibt sich die Einstufung „schwach toxisch“ bis „leicht bzw. mäßig toxisch“ (s. Tab. 5): LD₅₀ (mg/kg KM) dm Ratte und Kaninchen 9300, sc Ratte 14700, or Maus 4530, or Ratte 3700–4500, iv Ratte 19 [158, 230].

Chronisch (orale Exposition): Der NOEL (mg/kg KM/d) beträgt im 28-Tage-Test für Affen 100, im 90-Tage-Test ~ 3 bzw. für die Spezies Ratte ~ 170, Kaninchen 138 und Hund 25 [230].

Inhalationstoxizität: Die LC₅₀ (Maus) für Triclosan beträgt 150 mg/m³. Hinweise auf eine Gefährdung des Menschen durch inhalative Aufnahme von Triclosan liegen nicht vor.

Lokale Verträglichkeit

Haut: Als reiner Wirkstoff ist Triclosan dermal mäßig irritierend. Die wiederholte dermale Applikation der Wirksubstanz 50 %ig in Gummi arabicum wurde bei Ratten reizlos toleriert. Bei Applikation 3 %iger Triclosan-Lösung in Propylenglycol okklusiv 8 h/d 90 d lang auf die geschorene Rückenhaut von Kaninchen verursachte die Dosis 0,1 ml/kg KM/d keinerlei Reaktion, bei 1 ml/kg KM/d wurde eine mäßige reversible Hautreizung beobachtet [230].

Im geschlossenen Epicutantest (24 h Exposition, 1 d Pause, 24 h erneut Exposition bis 15 d lang) wurde bei Probanden mit Seife bzw. Vaseline, die bis zu 10 % Triclosan enthält, eine identische Verträglichkeit festgestellt wie für die Seifengrundlage [230].

Beim Vergleich zweier Handwaschprodukte auf Basis von 1 % Triclosan bzw. 4 % Chlorhexidin auf einer neonatalen Intensivtherapiestation berichtete das Personal über weniger Hautschäden und eine höhere Akzeptanz gegenüber dem Triclosanhaltigen Produkt [286]. Das könnte mit der antiphlogistischen Effektivität von Triclosan im Zusammenhang stehen, die bei experimenteller Irritation der Haut mit Natriumlaurylsulfat [12], bei Histamin-induzierter Entzündung der Haut [134] und bei Auslösung von allergischen Reaktionen bei vorliegender Nickelallergie [13] nachgewiesen wurde. Zum Teil konnte auch *in vitro* eine protektive Wirkung von Triclosan bei Einwirkung chemischer Noxen und eine Hemmung der Prostaglandin E₂-Synthese festgestellt werden [45]. Allerdings gibt es hierzu in Abhängigkeit von der Zelllinie auch gegenteilige Befunde [7].

Schleimhaut: Bei chronisch rezidivierender Periodontitis wurde durch Triclosan im Vergleich zum Placebo eine deutliche Verbesserung der Gingivitis erreicht [82], d. h. auch hier manifestiert sich die antiphlogistische Wirkung vermutlich in Summation mit der antiseptischen Effektivität.

Auge: 1 bis 10 %ig wird in Gummi arabicum eine vorübergehende nach 24 h komplett abgeklungene Augenreizung ausgelöst [230].

Sensibilisierungspotenz: Weder tierexperimentell noch bei Prüfung am Menschen war eine Sensibilisierung oder Photosensibilisierung nachweisbar [230]. In

Einzelfällen kann sich jedoch eine Kontaktdermatitis manifestieren [294]. In Anbetracht der breiten Anwendung dieses Wirkstoffs in Desodorantien kommen derartige Nebenwirkungen jedoch sehr selten vor.

Mutagenität/Karzinogenität

Es existieren keine Hinweise auf mutagene und karzinogene Risiken [230].

Teratogenität

Tierexperimentell ergaben sich keine Anhaltspunkte für eine embryotoxische und teratogene Potenz sowie für eine Fertilitätsbeeinflussung [230].

Ökotoxizität

Da Triclosan oft in Abwasserausläufen nachweisbar ist und seine Struktur nicht-steroidalen Östrogenen ähnelt, wurde die Hypothese einer potentiellen östrogenen Wirkung überprüft, aber nicht bestätigt. Allerdings fanden sich Anhaltspunkte für eine schwache androgene Wirkung [74].

ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG

Aus toxikologischer Sicht gibt es beim derzeitigen Kenntnisstand keine Einschränkungen.

Obwohl es keine Anhaltspunkte für toxische Langzeitrisiken gibt, wird in den USA der Einsatz in Händewaschmitteln abgelehnt [281].

Literatur

1. Ahmed AE, Jacob S, Au WW (1994) Quantitative whole body autoradio-graphic disposition of glycol ether in mice: effect of route of administration. *Fundam Appl Toxicol* 22: 266-276
2. Anderson MA, John TP, Kreeger JM, Wagner-Mann CC, Schmidt DA, Mann FA (1993) Effects of intra-articular chlorhexidine diacetate lavage on the stifle in healthy dogs. *Am J Vet Res* 54: 1784-1789
3. Anselmi C, Ettorre A, Andreassi M, Centini M, Neri P, Di Stefano A (2002) In vitro induction of apoptosis vs. necrosis by widely used preservatives: 2-phenoxyethanol, a mixture of isothiazolinones, imidazolidinyl urea and 1,2 pentanediol. *Biochem Pharmacol* 63: 437-453
4. Aursnes J (1981) Cochlear damage in guinea pigs from chlorhexidine. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 92: 259-271
5. Aursnes J (1981) Vestibular damage in guinea pigs from chlorhexidine. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 92: 89-100
6. Autegarden JE, Pecquet C, Huet S, Bayrou O, Leynadier F (1999) Anaphylactic shock after application of chlorhexidine to unbroken skin. *Con-tact Dermatitis* 40: 215
7. Babich H, Babich JP (1997) Sodium lauryl sulfate and triclosan: in vitro cytotoxicity studies with gingival cells. *Toxicol Lett* 91: 189-196
8. Bachert C (1998) Die Wirkung von Benzalkoniumchlorid auf das Flimmere-pithel der Schleimhaut. *HNO* 46: 90-92
9. Bagley DM, Lin YJ (2000) Clinical evidence for the lack of triclosan accumulation from daily use in dentifrices. *Am J Dent* 13: 148-152
10. Balogh D, Bauer M, Riccabona G (1985) The influence of povidone-iodine treatment of thyroid hormones in severe burns. *J Hosp Infect* 6 (Suppl): 147-149
11. Bandemir B, Pambor M (1985) Toxische (irritative) Nebenwirkungen von Antiseptika an der Haut. In: Weuffen W, Berencsi G, Gröschel D, Kemter B P, Kramer A, Krasilnikow A P (Hrsg), *Handbuch der Antiseptik. Bd I/5, Toxische und allergische Nebenwirkungen von Antiseptika*, Hrsg. Kramer A, Berencsi G, Weuffen W, Fischer, Stuttgart New York, S 37-66
12. Barkvoll P, Rolla G (1994) Triclosan protects the skin against dermatitis caused by sodium lauryl sulphate exposure. *J Clin Periodontol* 21: 717-719
13. Barkvoll P, Rölla G (1995) Triclosan reduces the clinical symptoms of the allergic patch test reaction (APR) elicited with 1% nickel sulphate in sensitised patients. *J Clin Periodontol* 22: 485-487
14. Barrazza V (2001) Connubial allergic contact balanitis due to chlorhexidine. *Contact Dermatitis* 45: 42
15. Behrendt H (1989) Grundlagen der Allergie und mögliche Angriffspunkte für Umweltchemikalien. *Allergol* 12: 95-99
16. Behrens-Baumann W, Kramer A (2002) Pre-, Intra- and Postoperative Antisepsis in Eye Surgery. In: Kramer A, Behrens-Baumann W (eds) *Antiseptik Prophylaxis and Therapy in Ocular Infections. Principles, Clinical Practice and Infection Control*. Karger Basel, 212-222
17. BIA (Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit) (1995): GESTIS – Stoffdatenbank, Alkylbenzyldimethylammoniumchlorid. Sankt Augustin
18. Bicknell PG (1971) Sensorineural deafness following myringoplasty operations. *J Laryngol Otol* 85: 957-961
19. Boatman RJ, Perry LG, Fiorica LA, English JC, Kapp RW Jr, Bevan C, Tyler TR, Banton MI, Wright GA (1998) Dermal absorption and pharmacokinetics of isopropanol in the male and female F-344 rat. *Drug Metab Disp* 26: 197-202
20. Böckers M, Bork K (1986) Kontaktdermatitis durch PVP-Iod. *DMW* 111: 1110-1112
21. Böckers M, Klee W, Bräuninger W, Bork K (1986) Das Hyperthyreoserisiko durch Lokaltherapie mit PVP-Iod. *Akt Dermatol* 12: 155-157
22. Bohn S, Bircher J (2001) Phenoxyethanol-induced urticaria. *Allergy* 56: 922-923
23. Bolton L, Oleniacz W, Constantine B, Kelliher BO, Jensen D, Means B, Rovee D (1985) Repair and antibacterial effects of topical antiseptic agents in vivo. In: Maibach HI, Lowe NJ (eds) *Models Dermatologie Vol 2*, Karger Basel, 145-158
24. Bondesson I, Ekwall B, Hellberg S, Romert L, Stenberg K, Walum E (1989) MEIC – a new international multicenter project to evaluate the relevance to human toxicity of in vitro cytotoxicity tests. *Cell Biol Toxicol* 5: 331-347
25. Bonte W, Russmeyer P (1984) Zur Frage der Normalverteilung von Begleitstoffen in alkoholischen Getränken. *Beitr gerichtl Med* 42: 387-394

26. Borenfreund E, Shopsis C (1985) Toxicity monitored with a correlated set of cell-culture assays. *Xenobiotica* 15, 705-711
27. Boughton LL (1944) The relative toxicity of ethyl and isopropyl alco-hols as determined by long term rat feeding and external application. *J Am Pharm Ass* 33: 111-113
28. Boyce ST, Warden GD, Holder IA (1995) Cytotoxicity testing of topical antimicrobial agents on human keratinocytes and fibroblasts for cultured skin grafts. *J Burn Care Rehabil* 16: 97-103
29. Braverman LE (1994) Iodine and the Thyroid: 33 Years of Study. *Thy-roid* 4: 351-356
30. Brugnone F, Perbellini L, Apostoli P, Bellomi M, Caretta D (1983) Iso-propanol exposure: environmental and biological monitoring in a printing works. *Br J Ind Med* 40: 160-168
31. Bruze M, Gruvberger B, Agrup G (1988) Sensitization studies in the guinea pig with the active ingredients of Euxyl K 400. *Contact Dermatitis* 18: 272-279
32. Buckle RC, Seabridge CE (1963) The effect of chlorhexidine in the peritoneal cavity. *Lancet* 1: 193-195
33. Bundesgesundheitsamt, Abt. ZEBET 2 (1990) BMFT-Forschungsvorhaben; Evaluierung von Ersatzmethoden für den Draize-Test am Kaninchenauge.
34. Burka JF, Hammell KL, Horsberg TE, Johnson GR, Rainnie DJ, Speare DJ (1997) Drugs in salmonid aquaculture – A review. *J vet Pharmacol Therap* 20: 333-349
35. Burleigh-Flayer H, Gill M, Hurley J, Bevan C, Gardiner T, Kapp R, Tyler T, Wright G (1998) Motor activity effects in Female Fischer 344 rats exposed to isopropanol for 90 days. *J Appl Toxicol* 18: 373-381
36. Burleigh-Flayer HD, Gill MW, Strother DE, Masten LW, McKee RH, Tyler TR, Gardiner T (1994) Isopropanol 13-week vapor inhalation study in rats and mice with neurotoxicity evaluation in rats. *Fundam Appl Toxicol* 23: 421-428
37. Burleigh-Flayer HD, Wagner CL (1993) Isopropanol vapor inhalation on-cogenicity study in CD-1 Mice. *BRRC Report 91N0132*, Bushy Run Research Center, Export, PA.
38. Burleigh-Flayer HD; Benson CL (1994) Isopropanol vapor inhalation on-cogenicity study in fischer 344 Rats. *BRRC Report 91N0133*, BushyRun Research Center, Export, PA.
39. Chedgzoy P, Winckle G, Heard CM (2002) Triclosan: release from transdermal adhesive formulations and in vitro permeation across human epidermal membranes. *Int J Pharm* 235: 229-236
40. Chen WS, Plapp BV (1980) Kinetics and control of alcohol oxidation in rats. *Adv Exp Med Biol* 132: 543-549
41. Chuangchuen R, Beinlich K, Hoangg TT, Becher A, Karkhoff-Schweizer RR, Schweizer HP (2001) Cross-resistance between triclosan and antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* is mediated by multidrug efflux pumps: exposure of a susceptible mutant strain to triclosan selects nfxB mutants over-expressing MexCD-OprJ. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 428-432
42. Clayton GD, Clayton FE (1982) *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*. Vol 2C, 3rd Ed, Wiley, 4564-4565
43. Clemedson C, McFarlane-Abdulla E et al. (1996) MEIC evaluation of acute systemic toxicity. Part I. Methodology of 68 in vitro toxicity assay used to test the first 30 reference chemicals. *ATLA* 24: 251-272
44. Clemedson C, McFarlane-Abdulla E et al. (1996) MEIC evaluation of acute systemic toxicity. Part II. In vitro results from 68 toxicity assays used to test the first 30 reference chemicals and a comparative cytotoxicity analysis. *ATLA* 24: 273-311
45. Coleman EJ, Esposito A, Afflito J, Gaffar A (1993) Triclosan prevents SLS- cytotoxicity to human gingival fibroblasts. *Dental Res* 72, Abstr 1837
46. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)/SWP (1997) Replacement of Animal Studys by in Vitro Models. 728/95, adopted 2/1997
47. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP/ICH) (1995) Note for Guidance on the Need for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals. 140/95 adopted 12/95
48. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP/ICH) (2000) Note for Guidance on Repeated Dose Toxicity. 1042/99 adopted 07/2000
49. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP/SWP) (2001) Note for Guidance on Non-Clinical Local Tolerance Testing of Medicinal Products. 2145/00 adopted 02/2001
50. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP/SWP) (2001) Note for Guidance on Phototoxicity Testing. 398/01 draft.
51. Conraads VM, Jorens PG, Ebo DG, Claeys MJ, Bosmans JM, Vrints CJ (1998) Coronary artery spasm complicating anaphylaxis secondary to skin disinfectant. *Chest* 113: 1417-1419
52. Conrad C (2001) Increase in hand-alcohol consumption among medical staff in a general hospital as a result of introducing a training program and a visualization test. *Infect Control Hosp Epidemiol* 22: 41-42

53. Council Directive 75/318/EEC of 20 May 1975 on the approximation of the laws of Member States relating to analytical, pharmaco-toxicological and clinical standards and protocols in respect of the testing of proprietary medicinal products (1975) Official J L 147: 1-12

54. Cowen J, Ellis S, McAinsh J (1979) Absorption of chlorhexidine from the intact skin of new-born infants. *Arch Dis Childh* 54: 379-383

55. Crossfill M, Hall R, London D (1969) The use of chlorhexidine antisepsis in contaminated surgical wounds. *Br J Surg* 56: 906-908

56. Czeizel A (1985) Teratology of Antiseptics. In: Weuffen W, Berencsi G, Gröschel D, Kemter B P, Kramer A, Krasilnikow A P (Hrsg), *Handbuch der Antiseptik. Bd I/5, Toxische und allergische Nebenwirkungen von Antiseptika*, Hrsg. Kramer A, Berencsi G, Weuffen W, Fischer, Stuttgart New York, S 327-373

57. Davies AJ, Maillard JY (2001) Bacterial adaptation to biocides: the possible role of alarmones. *J Hosp Infect* 49: 300-302

58. De Groot AC, Bos JD, Jagtman BA (1986) Contact allergy to preservatives (II). *Contact Dermatitis* 15: 218-222

59. Deutsche Forschungsgemeinschaft (1998) *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Ethanol*. 26. Liefere-rungh, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim

60. Deutsche Forschungsgemeinschaft (1998) *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Phenoxyethanol*. 26. Lieferung, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim

61. Deutsche Forschungsgemeinschaft (2002) *MAK- und BAT-Werte-Liste*. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim

62. Dewar AJ (1983) Neurotoxicity. In: Balls M, Riddell RJ, Worden AN (eds) *Animals and Alternatives in Toxicity Testing*. Academic Press, London, S 229-298

63. Dormans JA, von Logten MJ (1982) The effects of ophthalmic preservatives on corneal epithelium of the rabbit: a scanning electron microscopical study. *Toxicol Appl Pharmacol* 62: 251-261

64. Dungemann H, Rakoski J (1978) Iodine Allergy – Facts and Phantoms. In: Mundipharma (Hrsg), *Proceedings of the World Congress on Antiseptis*, HP Publishing, New York 21-23

65. Dykes P J, Pearse A D (2000) Basics on Clinical Safety Testing. In: Gabard B, Elsner P, Surber C, Treffel P (eds) *Dermatopharmacology of Topical Preparations*. Springer, Berlin Heidelberg, New York, S 79-94

66. Egashira Y, Matsuyama H (1983) Subacute myelo-optico-neuropathy (SMON) in Japan. *Acta Pathol Jpn* 32: 101-116

67. EHP (Environmental Health Perspectives) (1985) U.S. government printing office, supt of documents, Washington, DC 20402) No.1- 1972-, vol 61, pg 321

68. Eisenbrandt DL, Allen SL, Berry PH, Classen W, Bury D, Mellert W, Mil-lischer RJ, Schuh W, Bon-tinck WJ (1994) Evaluation of the neurotoxic potential of chemicals in animals. *Fd Chem Toxic* 32: 655-669

69. Ellison T (1979) Toxicological Effects Testing. In: Dominques G (ed) *Guide Book, Toxic Substances Control Act*. CRC Press, Cleveland, Ohio

70. EPA (Environmental Protection Agency) (1995) Aliphatic alcohols. 738-R-95-013, www.EPA.GOV.

71. European Medicines Evaluation Agency (1991) Non-clinical Local Toler-ance Testing of Medicinal Products. EEC directive 75/318

72. Exxon (1992) Multi-generational rat reproduction study with isopro-panol. Project No.259835, Exxon Biomedica Sciences, Inc., East Millstone, NJ.

73. Fachinformation Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.(1997) Betaisodona® Lösung. Fachinfo-Service, Postfach 1255, 88322 Aulendorf

74. Foran CM, Bennett ER, Benso WH (2000) Developmental evaluation of a potential non-steroidal estrogen: tricosan. *Mar Environ Res* 50: 153-156

75. Fregert S, Groth O, Gruberger B, Magnusson B, Mabacken H, Rorsman H (1971) Hypersensitivity to secondary alcohols. *Acta Derm Venereol* 51: 271-272

76. Fregert S, Groth O, Hjorth N (1969) Alcohol dermatitis. *Acta Derm-Venereol.* 49: 493-497

77. Fresenius AG Schweiz (1991) Lavasept Konzentrat. Packungsbeilage, 12.11.

78. Freundt K J, Römer K G (1983) Hexachlorophen, Wirkungsspektrum, toxisches Potential, Gesund-heitsgefährdung, Anwendung. *Dt Apoth Z* 123: 41-48

79. Friedrich N, Müller W (1992) Massive Iodresorption nach Gelenk-Spül-Saugdrainage mit PVP-Iod (Betadine). *Unfallchir* 85: 74-80

80. Frolich KW, Andersen LM, Knutson A, Flood PR (1984) Phenoxyethanol as a nontoxic substitute for formaldehyde in long-term preservation of human anatomical specimens for dissection and demonstration purposes. *Anat Rec* 208: 271-278

81. Fuchs T, Estenders F, Przybilla B (1991) Contact allergy to Euxyl K 400. *Dermatosen* 39: 151-153
82. Furuichi Y, Rosling B, Volpe AR, Lindhe J (1999) The effect of a triclosan/copolymer dentifrice on healing after non-surgical treatment of recurrent periodontitis. *J Clin Periodontol* 26: 63-66
83. Ganzer D, Völker L, Follak N, Wolf E, Granzow H (2001) Reaktion des hyalinen Gelenkknorpels und der Synovialis auf eine intraartikuläre Instillation von verschiedenen Antiinfektiva. *Arthroskopie* 14: 31-44
84. Garrison RF (1953) Acute poisoning from use of isopropyl alcohol in tepid sponging. *J Amer Med Assoc* 152: 317-318
85. Gebhardt E (1985) Mutagenität von Antiseptika. In: Weuffen W, Berencsi G, Gröschel D, Kemter B P, Kramer A, Krasilnikow A P (Hrsg), *Handbuch der Antiseptik. Bd I/5, Toxische und allergische Nebenwirkungen von Antiseptika*, Hrsg. Kramer A, Berencsi G, Weuffen W, Fischer, Stuttgart New York, S 279-326
86. Geerling G, Baatz J, Harder D, Müller G, Reimer K, Rudolph P, Kramer A (2002) Local Tolerance. In: Kramer A, Behrens-Baumann W (Hrsg) *Antiseptic Prophylaxis and Therapy in Ocular Infections. Principles, Clinical Practice and Infection Control*. Karger, Basel, 32-56
87. Gelbke HP, Merkle J (1984) Zur Frage der kanzerogenen und mutagenen Wirkung von PVP-Iod. In: Hierholzer G, Görtz G, PVP-Iod in der operativen Medizin, Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, 20-26
88. Gettings SD, Lordo RA, Hintze KL, Casterton PL, Chudkowski M, Curren RD, Demetrulias JL, Dipasquale LC, Earl LK, Feder PI, Galli CL, Glaza SM, Gordon VC, Janus J, Kurtz PJ, Maremus KD, Moral J, Pape WJ, Renskers KJ, Rheins LA, Roddy MT, Rozen MG, Tedeschi JP, Zyracki J (1996): The CTFA evaluation of alternatives program (phase III) surfactant-based formulations. *Food Chem Toxicol* 34: 79-117
89. Gill MW, Burleigh-Flayer HD, Strother DE, Masten LW, McKee RH, Tyler TR, Gardiner TH (1995) Isopropanol: acute vapor inhalation neurotoxicity study in rats. *J Appl Toxicol* 15: 77-84
90. Gleason MN, Gosselin RE, Hodge HC, Smith RP (1969) *Clinical Toxicology of Commercial Products. Acute Poisoning*. 3. Aufl., Williams u. Wilkins, Baltimore
91. Glöbel B, Glöbel H, Andres C (1984) Resorption von Iod aus PVP-Iod Präparaten nach Anwendung am Menschen. *DMW* 109: 1401-1404
92. Görtz G (1984) Experimentelle Beiträge und klinische Untersuchungsergebnisse zur Behandlung mit PVP-Iod, Zusammenfassung und kritische Stellungnahme. In: Hierholzer G, Görtz G (Hrsg), *PVP-Iod in der operativen Medizin*, Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, 270-275
93. Görtz G, Häring R, Henkel M, Meinhold H (1984) Die Schilddrüsenfunktion nach Peritoneallavage mit PVP-Iodlösung bei diffuser Peritonitis. *Zbl Chir* 109: 319-330
94. Goutieres F, Aicardi J (1977) Accidental percutaneous hexachlorophane intoxication in children. *Brit Med J* 2: 663-665
95. Grasso L, Maxia PL, Bartalena L, Murtas ML, Taberlet A, Martino E (1992) Iodine contamination in subjects admitted to a general hospital. *J Endocrinol Invest* 15: 307-308
96. Green K, Livingston V, Bowman K, Hull DS (1980) Chlorhexidine effects on corneal epithelium and endothelium. *Arch Ophthalmol* 98: 1273-1278
97. Greener Y, McCartney M, Jordan L, Schmitt D, Youkilis EJ (1985) Assessment of the systemic effects, primary dermal irritation, and ocular irritation of chlorhexidine acetate solutions. *J Am Coll Toxicol* 4: 309-319
98. Greenstein G, Berman Ch, Jaffin R (1986) Chlorhexidine. An adjunct to periodontal therapy. *J Periodontal* 57: 370-377
99. Griffith JF, Nixon GA, Bruce RD, Reer PJ, Bannan EA (1980) Dose-reponse studies with chemical irritants in the albino rabbit eye as a basis for selecting optimum testing conditions for predicting hazard to the human eye. *Toxicol Appl Pharmacol* 55: 501-513
100. Grove GL, Zerweck CR, Heilman JM, Pyrek JD (2001) Methods for evaluating changes in skin condition due to the effects of antimicrobial hand cleansers: two studies comparing a new waterless chlorhexidine glu-conate/ethanol-emollient antiseptic preparation with a conventional water-applied product. *Am J Infect Control* 29: 361-369
101. Guess WL (1970) Tissue reactions to 2-chloroethanol in rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol* 16: 382-390
102. Gutekunst R, Magiera U, Teichert H (1993) Iodmangel in der Bundesrepublik Deutschland. *Med Klin* 88: 525-528
103. Haddock NF, Wilking JK (1982) Cutaneous reactions to lower aliphatic alcohols before and during disulfiram therapy. *Arch Dermatol* 118: 157-159

104. Halle W (1985) Grundlagen der Zytotoxizität in vitro und ihre Bedeutung für die toxikologische Prüfung von Antiseptika. In: Weuffen W, Berencsi G, Gröschel D, Kemter B P, Kramer A, Krasilnikow A P (Hrsg), Handbuch der Antiseptik. Bd I/5, Toxische und allergische Nebenwirkungen von Antiseptika, Hrsg. Kramer A, Berencsi G, Weuffen W, Fischer, Stuttgart New York, S 84-112
105. Halle W (1993) Zur Sicherheit der LD50-Vorhersage für Antiseptika durch Bestimmung der Zytotoxizität. *Hyg Med* 18: 209-212
106. Halle W, Göres E (1987) Vorhersage von LD50-Werten mit der Zellkultur. *Pharmazie* 42: 245-248
107. Halle W, Göres E (1988) Register der Zytotoxizität (IC_{50}) in der Zellkultur und Möglichkeiten zur Abschätzung der akuten Toxizität (LD50). *Beiträge zur Wirkstoffforschung Heft* 32, Berlin
108. Halle W, Spielmann H (1992) Two procedures for the prediction of acute toxicity (LD₅₀) from cytotoxicity data. *ATLA* 20: 40-49
109. Hammill MB, Osato MS, Wilhelmus KR (1984) Experimental evaluation of chlorhexidine gluconate for ocular antisepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 26: 793-796
110. Hampel R, Kühlberg T, Zöllner H, Klinke D, Pichmann EG, Kramer A (1996) Alimentäre Iodversorgung in Deutschland. *Münch med Wschr* 138: 78-82
111. Harke HP (1989) Octenidindihydrochlorid, Eigenschaften eines antimikrobiellen Wirkstoffes. *Zentrbl Hyg* 188: 188-193
112. Hartmann SR, Pietsch H, Sauermann G, Neubert (1994) Untersuchungen zur Hautverträglichkeit von alkoholischen Hände-Desinfektionsmitteln. *Dermatosen* 42: 241-245
113. Hauschild F (1973) Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie. 4. Aufl, Thieme, Leipzig
114. Hausen BM (1993) The sensitizing potency of Euxyl K, and its components 1,2-dibromo-2,4-dicyanobutane and 2-phenoxyethanol. *Contact Dermatitis* 28: 149-153
115. Heath RJ, Rubin JR, Holland DR et al (1999) Mechanism of triclosan inhibition of bacterial fatty acid synthesis. *J Biol Chem* 274: 1110-1111
116. Heeg P, Rehn D, Bayer U (1987) Alkohole. In: Weuffen W, Berencsi G, Gröschel D, Kemter B, Kramer A, Krasilnikow AP (Hrsg), Handbuch der Antiseptik. Bd. II/3, Antibakterielle, antifungielle und antivirale Antiseptik – ausgewählte Wirkstoffe. Kramer A, Weuffen W, Krasilnikow AP, Gröschel D, Bulka E, Rehn D (Hrsg) Fischer, Stuttgart, New York, 215-245
117. Heinrich U, Tronnier H (1993) Hautschutzsalben im Test. Methoden für eine umfassende Bewertung der Schutzwirkung. *TW Dermatologie* 23: 429-433
118. Heir E, Langsrud S, Sidhu MS, Steinbakk M (2001) Can disinfectants contribute to antibiotic resistance? *Tidsskr Nor Laegeforen* 121: 3201-3206
119. Henckel M, Görtz G, Meinholt H, Weinmann HJ (1984) Die Veränderungen des Iod-Serum-Spiegels und der Einfluß auf die Schilddrüsenfunktion bei Peritonitis- und Verbrennungspatienten nach PVP-Iod-Behandlung. In: Hierholzer G (Hrsg) PVP-Iod in der operativen Medizin, Springer Berlin Heidelberg, 216-225
120. Herrmann J, Krüskenper HL (1978) Gefährdung von Patienten mit latentem und manifestem Hyperthyreose durch iodhaltige Röntgenkontrastmittel und Medikamente. *Dt med Wschr* 103: 1434-1443
121. Heydenreich A (1966) Chemisch-toxische Schäden der Augen (Vergiftungen, Berufskrankheiten). *Klin Mon Augenheilkd* 149: 145-165
122. Hillbom ME, Franssila K, Forsander OA (1974) Effects of chronic ingestion of some lower aliphatic alcohols in rats. *Res Comm Chem Pathol Pharmacol* 9: 177-180
123. Hodge HC, Sterner JH (1943) Tabulation of toxicity classes. *Amer Ind Hyg Ass Quart* 10: 93
124. Honigman JL (1983) Chlorhexidine. In: Weuffen W, Kramer A, Bulka E, Schönenberger H (Hrsg) Thiazole, Cumarine, Carbonsäuren und -Derivate, Chlorhexidin, Bronopol. (Handbuch der Antiseptik Bd II/2) Fischer, Stuttgart New York, 200-218
125. Huyssten van A (2000) Chlorhexidine and chondrolysis in the knee. *J Bone Joint Surg* 82: 620
126. Huyssten van A, Bracey DJ (1999) Chlorhexidine and chondrolysis in the knee. *J Bone Joint Surg* 81: 995-996
127. International Conference on Harmonization (1997) Nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals. International Conference on Harmonization
128. International Uniform Information Database (IUCLID) by the European Chemicals Bureau (<http://www.ubavie.gv.at/umweltregister/chemi/chem/inclid.htm>)
129. Jensen O (1981) Contact allergy to propylene oxide and isopropyl alcohol in a skin disinfectant swab. *Contact Dermatitis* 7: 148-150
130. Kallenberger A, Kallenberger C, Willenegger H (1991) Experimentelle Untersuchungen zur Gewebeverträglichkeit von Antiseptika. *Hyg Med* 16: 383-395

131. Kamazaki M (1981) Studies on the applicability and safety of chlor-hexidine gluconate in peritoneal lavage in experimental *E. coli* peritonitis. *Tokyo Joshi Ika Daigaku Zasshi* 51: 425-440
132. Kaulfers PM (1995) Epidemiologie und Ursachen mikrobieller Biozidresistenzen. *Zbl Hyg* 197: 252-259
133. Kennedy GL, Valentine R (1994) Inhalation Toxicology. In Hayes AW: Principles and methods of toxicology. Raven Press, New York, pp 805-838
134. Kjaerheim V, Barkvoll P, Waaler SM, Rölla G (1995) Triclosan inhibits histamine-induced inflammation in human skin. *J Clin Periodontol* 22: 423-426
135. Klöcker N, Puchalski W, Rudolph P, Kramer A (eingereicht) Effects of Octenidine and Polyhexanide on the Healing of superficial skin wounds in piglets. *Dermatol*
136. Klöcker N, Rudolph P (2000) Konservierte Nasensprays sind obsolet. *Pharmaz Z* 145: 40-42
137. Klöcker W, Kramer A, Rudolph P (2000) Nasalia aus der Apotheke sind sicherer. *Pharmaz Z* 39: 47-51
138. Kobayashi H (1991) Evaluation of surgical scrubbing. *J Hosp Infect* 18 (Suppl B): 29-34
139. Kolari PJ, Oja-Järvi J, Lauharanta J, Mäkelä P (1989) Cleansing of hands with emulsion – a solution to skin problems of hospital staff? *J Hosp Inf* 13: 377-386
140. Kramer A (1993) Benzalkoniumchlorid, Chlorhexidin. In: von Bruchhausen F, Ebel S, Frahm AW, Hakkenthal E, Holzgrube U, Dannhardt G (Hrsg) Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Bd 7, Stoffe A-O. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Springer, 1993
141. Kramer A (1997) Zytotoxizität als wichtiges Auswahlkriterium für lokale Wundantiseptika. In: PVP-Iod seit 20 Jahren ein Standard. Wien Universimed, 14-19
142. Kramer A (2000) Hand Disinfection and Antiseptic of Skin, Mucous Membranes, and Wounds. In: Gabard B, Elsner P, Surber C, Treffel P (eds) Dermatopharmacology of Topical Preparations. Springer, Berlin Heidelberg, New York, S 121-134
143. Kramer A (2001) Antiseptika und Hände-Desinfektionsmittel. In: Korting HC, Sterry W (Hrsg) Therapeutische Verfahren in der Dermatologie – Dermatika und Kosmetika, Blackwell Wissenschaft, Berlin Wien, 273-294
144. Kramer A, Adrian V, Adam C (1993) Vergleich der Toxizität von Lavasept® und ausgewählten Antiseptika. *Hyg Med* 18: 9-16
145. Kramer A, Adrian V, Rudolph P, Kühl H (1995) In-Vitro-Prüfung der Verträglichkeit ausgewählter antiseptischer Wirkstoffe bzw. Präparate. In: Kramer A, Wendt M, Werner HP (Hrsg), Möglichkeiten und Perspektiven der klinischen Antiseptik. Wiesbaden, mph, 41-48
146. Kramer A, Adrian V, Rudolph P, Würster S, Lippert H (1998) Explantationstest mit Haut und Peritoneum der neonatalen Ratte als Voraussagetest zur Verträglichkeit lokaler Antiseptika für Wunden und Körperhöhlen. *Chirurg* 69: 840-845
147. Kramer A, Behrens-Baumann W (1997) Prophylactic use of topical anti-infectives in ophthalmology. *Ophthalmologica* 21 (Suppl.1): 68-76
148. Kramer A, Berencsi G, Weuffen W (1985) Toxische und allergische Nebenwirkungen von Antiseptika. In: Weuffen W, Berencsi G, Kramer A, Gröschel D, Kemter BP, Krasilnikow AP (Hrsg), Handbuch der Antiseptik. Bd. I/5, Fischer, Stuttgart New York
149. Kramer A, Bernig T, Kampf G (2002) Clinical double-blind trial on the dermal tolerance and user acceptability of six alcohol-based hand disinfectants for hygienic hand disinfection. *J Hosp Infect* 51: 114-120
150. Kramer A, Heeg P, Harke HP, Rudolph H, Koch St, Jülich WD, Hingst V, Merka V, Lippert H (1993) Wundantiseptik. In: Kramer A, Gröschel D, Heeg P, Hingst V, Rotter M, Weuffen W (Hrsg), Klinische Antiseptik. Springer, Berlin Heidelberg New York 163-191
151. Kramer A, Nasemann T, Pambor M (1993) Antiseptik aus dermatologischer Indikation. In: Kramer A, Gröschel D, Heeg P, Hingst V, Lippert H, Rotter M, Weuffen W (Hrsg) Klinische Antiseptik. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 371-400
152. Kramer A, Roszahegyi I, Weuffen W (1985) Chronische Vergiftungen durch Antiseptika. In: Weuffen W, Berencsi G, Gröschel D, Kemter B P, Kramer A, Krasilnikow A P (Hrsg), Handbuch der Antiseptik. Bd I/5, Toxische und allergische Nebenwirkungen von Antiseptika, Hrsg. Kramer A, Berencsi G, Weuffen W, Fischer, Stuttgart New York, S 211-278
153. Kramer A, Rudolph P (2002) Efficacy and Tolerance of Selected Anti-septic Substances in Respect of Suitability for Use on the Eye. In Kramer A, Behrens-Baumann W (eds) Antiseptic Prophylaxis and Therapy in Ocular Infections. Principles, Clinical Practice and Infection Control. Karger, Basel, 117-144
154. Kramer A, Rudolph P, Klebingat KJ, Werner HP (2000) Probleme bei der intermittierenden Harnblasenkatheterisierung – Konsequenzen für das Hygienemanagement. *Hyg Med* 25: 77-78

155. Kramer A, Schmidt T, Hofmann-Lalé A, Straube W, Koch S (1993) Ausstattung mit Textilhandtuch oder Papierhandtuch. *Wäscherei Praxis* 4: 35-40

156. Kramer A, Wallhäuser KH (1992) Wirkungsspektrum und Anwendungseigenschaften häufig aus prophylaktischer Indikation angewandter Antiseptika. In: Kramer A, Weuffen W, Gröschel D, Heeg P, Hingst V, Lippert H, Rotter M (Hrsg), *Klinische Anwendung von Antiseptika*, Springer, Berlin Heidelberg New York, London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona, 23-65

157. Kramer A, Weuffen W, Uhlmann J, Pedal W, Poser H (1984) Akute Irritation der Desinfektionsmittel der Liste der DDR im Ophthalmoltest am Meerschweinchen. In: Kramer A, Wigert H, Kemter P (Hrsg), *Aspekte der Prophylaxe und Bekämpfung des infektiösen Hospitalismus, Schriftenreihe Mikrobielle Umwelt und antimikrobielle Maßnahmen* (Hrsg Horn H, Weuffen W, Wigert H) Bd 8, Barth Leipzig, 344-348

158. Kramer A, Zbinden G, Stephan U, Koch S, Junghans A (1985) Akute Toxizität von Antiseptika. In Weuffen W, Berencsi G, Gröschel D, Kemter B P, Kramer A, Krasilnikow A P (Hrsg), *Handbuch der Antiseptik*, Bd 1/5, *Toxische und allergische Nebenwirkungen von Antiseptika*, Hrsg. Kramer A, Berencsi G, Weuffen W, Fischer, Stuttgart New York, S 113-210

159. Krasilnikow AP, Adartschenko AA (1987) Resistenzentwicklung von *Staph. aureus*, *Pseud. aeruginosa* und *Enterobacteriaceae* gegen Antiseptika. In: Kramer A, Weuffen W, Krasilnikow AP, Gröschel D, Bulka E, Rehn D (Hrsg), *Handbuch der Antiseptik*, Bd II/3, *Antibakterielle, antifungielle und antivirale Antiseptik – ausgewählte Wirkstoffe*, Fischer, Stuttgart, 123-142

160. Laham S, Potvin M, Schrader K, Marino, I (1980) Studies on the inhalation toxicity of 2-proponol. *Drug Chem Toxicol* 3, 343-60

161. Lambre CR, Aufderheide M, Bolton RE, Fubini B, Haagsman HP, Hext PM, Jorissen M, Landry Y, Morin J-P, Nemery B, Nettersheim P, Pauluhn J, Richards RJ, Vickers A, Wu R (1996) In vitro tests for respiratory toxicity – The report and recommendations of European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM) workshop 18, ATLA 24, 671-681

162. Landrigan PJ, Graham DG, Thomas RD (1993) Strategies for the prevention of environmental neurotoxic illness. *Environ Res* 61: 157-163

163. Larson EL, Aiello AE, Bastyr J, Lyle C, Stahl J, Cronquist A, Lai L, Della-Latta P (2001a) Assessment of two hand hygiene regimens for intensive care unit personnel. *Crit Care Med* 29: 944-951

164. Larson EL, Aiello AE, Heilman JM, Lyle C, Cronquist A, Stahl JB, Della-Latta P (2001b) Comparison of different regimens for surgical hand preparation. *Aorn J* 73: 412-414, 417-418

165. Larson EL, Leyden JJ, McGinley KJ, Grove GL, Talbot GH (1986) Physiologic and microbiologic changes in skin related to frequent handwashing. *Infect Control* 7: 59-63

166. Larson EL, Silberger M, Jakob K, Whittier S, Lai L, Della-Latta P, Saiman L (2000) Assessment of alternative hand hygiene regimens to improve skin health among neonatal intensive care unit nurses. *Heart Lung* 29: 136-142

167. Lauharanta J, Ojajärvi J, Sarna S, Mäkelä P (1991) Prevention of dryness and eczema of the hands of hospital staff by emulsion cleansing instead of washing with soap. *J Hosp Inf* 17: 207-215

168. Lebek G (1981) Genetische Grundlagen der Resistenzentwicklung von Mikroorganismen gegenüber Antiseptika bzw. Desinfektionsmitteln. In: Weuffen W, Berencsi G, Gröschel D, Kemter B, Kramer A, Krasilnikow AP (Hrsg) *Handbuch der Antiseptik*, Bd I/2, Weuffen W, Kramer A, Gröschel D, Berencsi G, Bulka E (Hrsg) *Grundlagen der Antiseptik / Allgemeine Prinzipien der Antiseptik*, Fischer, Stuttgart, 170-186

169. Leeper SC, Almatari AL, Ingram JD, Ferslew KE (2000) Topical absorption of isopropyl alcohol induced cardiac and neurologic deficits in an adult female with intact skin. *Vet Hum Toxicol* 42: 15-17

170. Lehman AJ, Chase HF (1944) The acute and chronic toxicity of iso-PrOH. *J Lab Clin Med* 29: 561-567

171. Lin YJ (2000) Buccal absorption of triclosan following topical mouthrinse application. *Am J Dent* 13: 215-217

172. Lindhe J, Heyden G, Svanberg G, Löe H, Schiott CR (1970) Effect of local applications of chlorhexidine on the oral mucosa of the hamster. *J Periodontol Res* 5: 177-182

173. Lockhart J D (1973) Hexachlorophene and the FDA. *J Clin Pharmacol* 13: 445

174. Lovell CR, White IR, Boyle J (1984) Contact dermatitis from phenoxyethanol in aqueous cream BP. *Contact Dermatitis* 11: 187

175. Ludewig R, Lohs K (1988) Akute Vergiftungen, Fischer Jena, 49-50

176. Ludwig E, Hausen BM (1977) Sensitivity to isopropyl alcohol. *Contact Dermatitis* 3: 240-244

177. Magnusson B, Kligman AM (1977) Usefulness of Guinea Pigs Tests for Detection of Contact Sensitizers. In: Marzulli FN, Maibach HI (eds) *Advances in Modern Toxicology*, Vol 4, Hemisphere, Washington London, 551-559

178. Maickel RP, Nash JF (1985) Differing effects of short-chain alcohols on body temperature and coordinated muscular activity in mice. *Neuropharmacol* 24: 83-89

179. Maizlish NA, Langolf GD, Whitthehead LD, Finow LJ, Albers JW, Goldberg J (1985) Behavior evaluation workers exposed to a mixture of organic solvents. *Br Ind Med* 42: 579-590

180. Mäkelä P (1993) Gesunde Haut als Voraussetzung für eine effektive Händedesinfektion. In: Kramer A, Gröschel D, Heeg P, Hingst V, Lippert H, Rotter M, Weuffen W (Hrsg) *Klinische Antiseptik*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 97-103

181. Marks JG, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler JF Jr, Fransway AF, Maibach HI, Mathias CG, Nethercott JR, Rietschel RL, Sherertz EF, Storrs FJ, Taylor JS (2001) North American Contact Dermatitis Group patch test results for the detection of delayed-type hypersensitivity to topical allergens. *J Am Acad Dermatol* 36: 911-918

182. Material Safety Data Sheet (MSDS) n-Propyl Alcohol. Mallinckrodt Baker, 11/17/99, www.JTBaker.com

183. Maurer T (2000) Guidelines and Methods on Safety Testing for Dermatics and Cosmetics. In: Gabard B, Elsner P, Surber C, Treffel P (eds) *Dermatopharmacology of Topical Preparations*. Springer, Berlin Heidelberg, New York, S 59-77

184. McFadden SW, Haddow JE (1969) Coma produced by topical application of isopropanol. *Pediatrics* 43: 622-623

185. McMurry LM, McDermott PF, Levy SB (1999) Genetic evidence that InhA of *Mycobacterium smegmatis* is a target for triclosan. *Antimicrob Agent Chemother* 43: 711-713

186. McMurry LM, Oethinger M, Levy SB (1998) Overexpression of marA, soxS or acrB produces resistance of triclosan in laboratory and clinical strains of *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol Lett* 166: 305-309

187. Merck Schuchardt (2001) Sicherheitsdatenblatt Alkylbenzyldimethylammoniumchlorid, Ethanol, Ethylenglycolmonophenylether, 1-Propanol, 2-Propanol. 02.2001 aus CD-ROM 2001/1D

188. Mitchell P, Powles R, Rege K, Treleaven J, Catovsky D, Mehta J, Jameson B (1993) Phenoxyethanol is effective topical therapy of gramnegative cellulitis in neutropenic patients. *J Hosp Infect* 25: 53-56

189. Moeschlin S (1980) *Klinik und Therapie der Vergiftungen*. Thieme, Stuttgart New York

190. Morgan RL, Sorenson SS, Castles TR (1987) Prediction of ocular irritation by corneal pachymetry. *Food Chem Toxicol* 25: 609-613

191. Morton WE (1990) Occupational phenoxyethanol neurotoxicity: a report of three cases. *J Occup Med* 32: 42-45

192. Moss T, Howes D, Williams FM (2000) Percutaneous penetration and dermal metabolism of triclosan (2,4,4'-trichloro-2'-hydroxydiphenyl ether). *Food Chem Toxicol* 38: 361-370

193. Müller G, Kramer A (2000) Knorpelverträglichkeit von Antiseptika am Sesambein des Rindes in vitro. *Hyg Med* 25: 64

194. Müller P, Hepke B, Meldau U, Raabe G (1983) Tissue damage in the rabbit or mucosa by acute and chronic direct toxic action of different alcohol concentrations. *Exp Pathol* 24: 171-181

195. Murthy S, Hawksworth NR, Cree I (2002) Progressive ulcerative keratitis related to the use of topical chlorhexidine gluconate (0.02%). *Cornea* 21: 237-239

196. Mußhoff U, Madeja M, Binding M, Witting U, Speckmann E-J (1999) Effects of 2-phenoxyethanol on N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor-mediated ion currents. *Arch Toxicol* 73: 55-59

197. Mußhoff U, Madeja M, Binding M, Witting U, Speckmann E-J (2000) 2-Phenoxyethanol: a neurotoxicant? – Reply. *Arch Toxicol* 74: 284-287

198. Nasser RE (1992) The ocular danger of Hibiclens. *Plast Reconstr Surg* 89: 164-165

199. Nelson BK, Brightwell WS, Burg JR (1985) Comparison of behavior teratogenic effects of ethanol and n-propanol administered by inhalation to rats. *Neurobehav Toxicol Teratol* 7: 779-783

200. Nelson BK, Brightwell WS, Mackenzie-Taylor DR, Khan A, Burg JR, Wei-gel WW (1988) Teratogenicity of n-propanol and isopropanol administered at high concentrations to rats. *Fd Chem Toxicol* 26: 247-254

201. Nelson BK, Brightwell WS, Robertson SK, Khan A, Krieg EF Jr, Massari VJ (1989) Behavior teratology investigation of 1-butanol in rats. *Neurotoxicol Teratol* 11: 313-315

202. NIOSH (1982) *Registry of Toxic Effects of Chemical Substances*. Bd 1 u. 2, Cincinnati, Ohio

203. Nixon G, Tyson C, Wertz W (1975) Interspecies comparisons of skin irritancy. *Toxicol Appl Pharmacol* 31: 481-490

204. NN (1989) Final report on the safety assessment of benzalkoniumchloride. *J Am Coll Toxicol* 8: 589-625

205. NN (1993) Wissenschaftliche Information von Bode Chemie GmbH Hamburg. Pers. Mitt. Pietsch H, Brauel A

206. NN (2002) Interne Information von Bode Chemie GmbH, Hamburg

207. OECD (1993) Guidelines for Testing of Chemicals. Paris

208. OECD (2000) OECD Guideline for the Testing of Chemicals, Draft Proposal for a new Guideline: In Vitro 3T3 NRU phototoxicity test, Paris, France, 14 pp

209. Ohashi Y, Nakai Y, Ikeoka H, Koshimo H, Esaki Y, Horiguchi S, Teramoto K, Nakaseko H (1987) Recovery process of tracheal mucosa of guinea pigs exposed to isopropyl alcohol. *Arch Toxicol* 61: 12-20

210. Ojajärvi J (1991) Handwashing in Finland. *J Hosp Inf* 18: 35-40

211. Okano M, Nomura M, Hata S, Okada N, Sato N, Kitano Y, Tashiro M, Yoshimoto Y, Hama R, Aoki T (1989) Anaphylactic symptoms due to chlor-hexidine gluconate. *Arch Dermatol* 126: 50-52

212. Olivier J, Eigenmann PA, Hauser C (1998) Severe anaphylaxis to a new disinfectant: Polyhexanide, a chlorhexidine polymer. *Schweiz Med Wochenschr* 128: 1508-1511

213. Organization for Economic Cooperation and Development (1993) OECD guidelines for testing of chemicals. Organization for Economic Cooperation and Development, Paris

214. Ortonne JP (1989) émulsion Neutrogena® Etude d'utilisation d'une émulsion a base de glycérine dans le traitement de l'eczéma et de la dermatite atopique. Dossier Clinique Centre Hospitalier Regional de Nice, Hospital Pasteur, Service de Dermatologie

215. Ostad SN, Gard PR (2000) Cytotoxicity and teratogenicity of chlorhexidine diacetate released from hollow nylon fibres. *J Pharm Pharmacol* 52: 779-784

216. Paldy A, Berencsi G, Kramer A, Weuffen W, Spiegelberger E (1984) Mutagene Potenz von Wofasteril, Wofasept, Formaldehyd, Chlorhexidin und Bronopol im Knochenmark an der Maus. In: Kramer A, Wigert H, Kemter B (Hrsg), Aspekte der Prophylaxe und Bekämpfung des infektiösen Hospitalismus, Schriftenreihe Mikrobielle Umwelt und antimikrobielle Maßnahmen, Bd 8, Barth Leipzig, 349-352

217. Palissa A, Becker A (1986) Der Chimney-Test. Erfahrungen bei der Anwendung eines Verhaltenstest zur Prüfung von Pharmaka. *Z Versuchstierkd* 28: 129-134

218. Perez R, Freeman S, Sohmer H, Sichel JY (2000) Vestibular and cochlear ototoxicity of topical anti-septics assessed by evoked potentials. *Laryngoscope* 110: 1522-1527

219. Petkovits T, Bohn G, Brinkmann B (1989) Rechtsmedizinische und toxikologische Aspekte bei Propanol-2-Intoxikationen. *Z Rechtsmed* 102: 69-75

220. Pham NH, Weiner JM, Reisner GS, Baldo BA (2000) Anaphylaxis to chlorhexidine. Case Report. Implication of immunoglobulin E antibodies and identification of an allergenic determinant. *Clin Exp Allergy* 30: 1001-1007

221. Phillips BJ, Jenkinson P (2001) Is ethanol genotoxic? A review of the published data. *Mutagenesis* 16, 91-1001

222. Pilegaard K, Ladefoged O (1993) Toxic effects in rats of twelve week's dosing of isopropanol and neurotoxicity measured by densitometric measurements of glial fibrillary acidic protein in the dorsal hippocampus. *In Vivo* 7: 325-330

223. Pitten F-A, Herdemann G, Kramer A (2000) The integrity of latex gloves in clinical dental practicy. *Infection* 28: 388-392

224. Pitten FA, Kramer A (1999) Antimicrobial efficacy of antiseptic mouthrinse solutions. *Eur J Clin Pharmacol* 55: 95-100

225. Pitten FA, Kramer A, Herrmann K, Bremer J, Koch S (2000) Formalde-hyde neurotoxicity in animal experiments. *Pathol Res Pract* 196: 193-198

226. Pitten FA, Rudolph P, Below, H, Kramer A (2001) Assessment of the activity of antiperspirants added to surgical hand disinfectants: methodological aspects and first observations. *J Hosp Inf* 48 (Suppl A) 529-532

227. Proske O, Sauermann G, Pietsch H, Rohde B (1995) Die Hautverträglichkeit von Mecetroniumetilsulfat in einem Hände-Desinfektionsmittel – eine klinische Studie. *Hyg Med* 20: 535-542

228. Raile A, Hammann KP, Scheiner O, Schultz T, Erdei A, Dierich MP (1982) Differential effect of low molecular weight alcohols on the Con A stimulation of mouse spleen cells. *Immunol Lett* 4: 305-309

229. Rath T, Meissl G (1988) Induction of hyperthyroidism in burn patients treated topically with povidone-iodine. *Burns Inc Therm Inj* 14: 320-322

230. Räuchle A (1987) Triclosan. In: Kramer A, Weuffen W, Krasilnikow AP, Gröschel D, Bulka E, Rehn D (Hrsg), Handbuch der Antiseptik, Bd II/3, Antibakterielle, antifunguelle und antivirale Antiseptik – ausgewählte Wirkstoffe, Fischer Stuttgart, 527-546

231. Reading AD, Rooney P, Taylor GJ (2000) Quantitative assessment of the effect of 0.05% chlorhexidine on rat articular cartilage metabolism in vitro and in vivo. *J Orthop Res* 18: 762-767

232. Reimer K, Vogt PM, Broegmann B, Hanser J, Roßbach O, Kramer A, Rudolph P, Bosse B, Schreier H, Fleischer W (2000) An innovative topical formulation for wound healing and infection treatment: in vitro and in vivo investigations of a povidone iodine liposome hydrogel. *Dermatol* 201: 235-241

233. Reybrouck G (1987) Antiseptic Drugs and Disinfectants. In: Dukes MNG (Hrsg), *Side effect of Drugs*, Annual 11, Elsevier Science Publisher B.V., 219-222

234. Roper CS, Howes D, Blain PG, Williams FM (1997) Percutaneous penetration of 2-phenoxyethanol through rat and human skin. *Food Chem Toxicol* 35: 1009-1016

235. Ross JF, Broadwell RD, Poston MR, Lawhorn GT (1994) Highest brain bismuth levels and neuropathology are adjacent to fenestrated blood vessels in mouse brain after ip dosing of bismuth subnitrate. *Toxicol Appl Pharmacol* 124: 191-200

236. Rotter M (1996) Hand Washing and Hand Disinfection. In: Mayhall CG (Hrsg), *Hospital epidemiology and infection control*, Williams Wilkins, Baltimore, p 1052-1068

237. Rotter M, Koller W, Neumann R (1991) The influence of cosmetic additives on the acceptability of alcohol-based hand disinfectants. *J Hosp Inf* 18: 57-63

238. Rotter M, Kramer A (1993) Hygienische Händedesinfektion. In: Kramer A, Gröschel D, Heeg P, Hingst V, Lippert H, Rotter M, Weuffen W (Hrsg) *Klinische Antiseptik*, Springer, Berlin Heidelberg New York London Tokyo, 83-96

239. Rudolph P (1997) Objektivierung des Hühnereitests an der Chorioallantoismembran (HETCAM) durch ein morphometrisches Auswertungsverfahren und Schlussfolgerungen für die Aussagekraft des Tests. *Diss Med Fak Univ Greifswald*

240. Rudolph P, Mlynářík S, Kramer A, Glück U (2000) Verträglichkeit von Antiseptika an isolierten Flimmerepithelzellen aus humarer Nasenschleimhaut als Voraussetzung zur Keimträgersanierung in der Nasenhöhle. *Hyg Med* 25: 64

241. Russel AD, Maillard JY, Furr JR (1988) Possible link between bacterial resistance and use of antibiotics and biocides. *Antimicrob Agent che-mother* 42: 2151

242. Rusthon A (1977) Safety of hibitane II. Human experience. *J Clin Periodontol* 4: 73-79

243. Sanchez IR, Swain SF, Newsome KE, Hale AS, Henderson RA, McGuire JA (1988) Effects of chlorhexidine diacetate and povidone-iodine on wound healing in dogs. *Vet Surg* 17: 291-295

244. Sauermann G, Proske O, Keyhani R, Leneveu M-Ch, Pietsch H, Rohde B (1995) Hautverträglichkeit von Sterillium und Hibiscrub in einer klinischen Vergleichsstudie. *Hyg Med* 20: 184-189

245. Savolainen H, Pekari K, Helojoiki H (1979) Neurochemical and behavioral effects of extended exposure to isopropanol vapour with simultaneous ethanol intake. *Chem Biol Interactions* 28: 237-248

246. Scheuplin RJ, Blank ICH (1973) Mechanism of percutaneous absorption. IV. Penetration of nonelectrolytes (alcohols) from aqueous solutions and from pure liquids. *J Invest Dermatol* 60: 286-296

247. Schick JB, Milstein JM (1981) Burn hazard of isopropyl alcohol in the neonate. *Pediatrics* 68: 587-588

248. Schiött CR, Briner WW, Kirkland JJ, Löe H (1976) Two year use of chlorhexidine in man III. Changes in sensitivity of the salivary flora. *J Periodont Res* 11: 153-157

249. Schmidt T, Kramer A (1996) Einfluß von Textil- und Papierhandtuch auf Hautparameter und Beziehungen zur Akzeptanz in einem Modellversuch und in der Praxis. *Hyg Med* 21: 393-411

250. Schmuck G, Steffen W, Bomhard E (2000) 2-Phenoxyethanol: a neuro-toxicant? *Arch Toxicol* 74: 281-283

251. Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ (1998) Patch testing with preservatives, antimicrobials and industrial biocides. Results from a multicentre study. *Br J Dermatol* 138: 467-476

252. Schnuch, A. (1997): Benzalkoniumchlorid. Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK), Universitäts-Hautklinik Göttingen, Dermatosen, 45 (4): 179-180

253. Schramm T, Teichmann B, Teichmann M, Graff A (1985) Zur Karzinogenität von Antiseptika – ausgewählte Beispiele. In: Weuffen W, Berencsi G, Gröschel D, Kemter B P, Kramer A, Krasilnikow A P (Hrsg), *Handbuch der Antiseptik*. Bd I/5, *Toxische und allergische Nebenwirkungen von Antiseptika*, Hrsg. Kramer A, Berencsi G, Weuffen W, Fischer, Stuttgart New York, S 374-404

254. Schultz Larsen F (1993) The Epidemiology of Atopic Dermatitis. *Monographs in Allergy*, vol 31, Karger Basel, 9-28

255. Schultz Larsen F (1993) The Epidemiology of Atopic Dermatitis. *Monographs in Allergy*, vol 31, Karger Basel, 9-28

256. Scorticchini BH, Quast JF, Rao KS (1987) Teratologic evaluation of 2-phenoxyethanol in New Zealand White rabbits following dermal exposure. *Fundam Appl Toxicol* 8: 272-279

257. Senz EH, Goldfarb DL (1958) Coma in a child following use of isopropyl alcohol in sponging. *J Pediatr* 53: 323-324

258. Shaw RA, Crane J, Pearce N, Burgess CD, Bremner P, Woodman K, Beasley R (1992) Comparison of a video questionnaire with the IUATLD written questionnaire for measuring asthma prevalence. *Clin Exp Allergy* 22: 561-568

259. Sidorow KK (1973) Über die Klassifizierung toxischer Gifte bei parenteraler Applikation. In: Sidorow KK, Toxikologie neuer industrieller Verbindungen. 13. Aufl., Medizina, Moskau

260. Simonsen L, Johnsen H, Lund SP, Maticainen E, Midtgard U, Wennberg A (1994) Methodological approach to the evaluation of neurotoxicity data and the classification of neurotoxic chemicals. *Scand J Work Environ Health* 20: 1-12

261. Singer MV, Teyssen ST (2002) Moderater Alkoholkonsum: Gesundheitsförderlich oder schädlich? *Dt Ärztebl* 99: C858-861

262. Slauter RW, Coleman DP, Gaudette NF, McKee RH, Masten LW, Gardiner TH, Strother DE, Tyler TR, Jeffcoat AR (1994) Disposition and pharmacokinetics of isopropanol in F-344 rats and B6C3F1 Mice. *Fundam Appl Toxicol* 23: 407-420

263. Smit E, Whiting DA, Feld S (1994) Iodine-induced hyperthyroidism caused by acne treatment. *Am J Acad Dermatol* 31: 115-117

264. Snellman E, Rantanen T (1999) Severe anaphylaxis after a chlorhexidine bath. *J Am Acad Dermatol* 40: 771-772

265. Sonis ST, Clark WB, Shklar G (1972) Chlorhexidine induced lingual keratosis and dysplasia in rats. *J Periodontol* 49: 585-591

266. Sterzel W (1993) Einsatz von in-vitro-Verfahren zur Charakterisierung kosmetischer Rohstoffe und Formulierungen. IFSCC Between-congress Con Platjo d'Aro

267. Stingeni L, Lapomarda V, Lisi P (1995) Occupational hand dermatitis in hospital environments. *Contact Dermatitis* 33: 172-176

268. Tattawasart U, Maillard JY, Furr JR, Russel AD (1999) Development of resistance to chlorhexidine diacetate and cetylpyridinium chloride in *Pseudomonas stutzeri* and changes in antibiotic susceptibility. *J Hosp Inf* 42: 219-229

269. Tierschutzgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 25.5.1998. BGBl I, 1105

270. Tilson HA, Moser VC (1992) Comparison of screening approaches. *Neurotoxicol* 13: 1-14

271. Tosti A, Vincenzi C, Trevisi P, Guerra L (1995) Euxyl K 400: incidence of sensitization, patch test concentration and vehicle. *Contact Dermatitis* 33: 193-195

272. Tronnier H (1993) Methodische Ansätze zur Prüfung von Hautschutzmitteln. *Dermatosen* 41: 100-107

273. Tronnier H (1998) Ergebnisse der Hautoberflächenanalyse mit SELS. *Kosm Med* 9: 278-283

274. Tronnier H (1998) Hautschutz. *ÄP Dermatol* 28: 346-350

275. Tronnier H (2000) Bildanalytische Testverfahren an der menschlichen Haut. *Akt Dermatol* 26: 200-206

276. Tronnier H, Heeks CM, Heinrich U (2000) Vergleichende Messung der Hornschichthydratation. *Kosm Med* 6: 316-323

277. Tronnier H, Heinrich U, Herling M (1995) Über ein Irritationsmodell für die menschliche Haut und seine Anwendungsmöglichkeiten. *Dermatosen* 43: 59-62

278. Tronnier H, Wiebusch M, Heinrich U, Stute R (1997) Zur Bewertung der Oberflächenstruktur der Haut (SELS). *Akt Dermatologie* 23: 290-295

279. Tronnier H, Wiebusch M, Heinrich U, Stute R (1999) Surface Evaluation of Living Skin. In: Mallia C, Uitto J (eds) *Rheumaderm: current issues in rheumatology and dermatology (Int Conf Rheumaderm 1997)*, Schriftenreihe Advances in experimental medicine and biology, Kluwer Academic Plenum New York, 1999

280. Tyl RW, Marr MC, Meyers CB (1990b) Developmental toxicity evaluation of isopropanol administered by gavage a New Zealand white rabbits. RTI project No.311C-4557, research triangle institut, research triangle park, NC.

281. U.S. General Services Administration (1978) I-T-C-drugs generally recognized as safe, effective and not misbranded – tentative final order. *Fed Reg* 43: 1210-1249

282. Vicas IM, Beck R (1993) Fatal inhalational isopropyl alcohol poisoning in a neonate. *Toxicol Clin Toxicol* 31: 473-481

283. Vogt T, Landthaler M, Stoltz W (1998) Generalized eczema in an 18-month-old boy due to phenoxyethanol in DPT vaccine. *Contact Dermatitis* 38: 50-51

284. Vorherr H, Vorherr UF, Mehta P, Ulrich JA, Messer RH (1984) Antimicrobial effect of chlorhexidine and povidone-iodine on vaginal bacteria. *J Infection* 8: 195-199

285. Wallhäuser KH (1995) Praxis der Sterilisation. *Desinfektion – Konservierung*, 5 Aufl, Stuttgart New York, Thieme

286. Webster J (1992) Handwashing in a neonatal intensive care nursery: product acceptability and effectiveness of chlorhexidine gluconate 4 % an triclosan 1 %. *J Hosp Infect* 21: 137-141

287. Weinberg DL (1977) Acne therapie Neutrogena® hand cream as an aid to topical treatment. *Cutis* 20: 141-143

288. Weintraub Z, Iancu TC (1982) Isopropyl alcohol burns. *Pediatrics* 69: 506

289. WHO (1986) Test methods in behavior toxicology. In: *Environmetal Health Criteria 60. Principles and methods for the assessment of neuro-toxicity associated with exposure to chemicals*. Geneva: WHO, 1-180

290. Willenegger H (1990) Zum „Comeback“ der lokalen Antiseptika in der Chirurgie. Festvortrag anlässlich der Verleihung der Ehrendoktorwürde der Med. Fak. der Univ.-Gesamtschule Essen, 19.10., Manuskript, 2-36

291. Winnefeld M, Richard MA, Drancourt M, Grob JJ (2000) Skin tolerance and effectiveness of two hand decontamination procedures in everyday hospital use. *Br J Dermatol* 143: 546-550

292. Wise JR (1969) Alcohol sponge baths. *N Engl J Med* 280: 840

293. Wolff F (1961) Tödliche Vergiftungen durch Trinken des Desinfektionsmittel „C4“. *Arch Toxikol* 19: 8-14

294. Wong CS, Beck MH (2001) Allergic contact dermatitis from triclosan in antibacterial handwashes. *Contact Dermatitis* 45: 307

295. Zahlsen K, Aarstad K, Nilsen OG (1985) Inhalation of isopropanol: induction of activating and deactivating enzymes in rat kidney and liver. Increased microsomal metabolism of n-hexane. *Toxicology* 34: 57-66

296. Zheng H, Audus KL (1994) Cytotoxic effects of chlorhexidine and nystatin on cultured hamster buccal epithelial cells. *Int J Pharm* 101: 121-126

297. Ziegler V (1985) Grundlagen und Nachweismöglichkeiten allergener Nebenwirkungen vom Ekzemtyp durch Antiseptika. In: Kramer A, Berencsi G, Weuffen W (Hrsg), *Toxische und allergische Nebenwirkungen von Antiseptika*, Handbuch der Antiseptik, Bd.I/5, Fischer, Stuttgart New York, 78-79

298. Zöllner H, Kramer A, Youssef P, Youssef U, Adrian V (1995) Preliminary investigations on the biodegradability of selected microbicidal agents. *Hyg Med* 20: 401-407

299. Zühlke HV, Hentschke J, Natzmer von E (1984) Der Einfluss von PVP-Iod auf Fibroblastenkulturen. In: Hierholzer G, Görtz G, PVP-Iod in der operativen Medizin, Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, 143-150

J. M. BOYCE

■ Beschreibung der Haut

Die Haut stellt eine Barriere dar, die uns vor schädlichen äußeren Einflüssen schützt und einen Flüssigkeitsverlust des Körpers verhindert. Sie besteht aus zwei Hauptschichten, der Epidermis (Oberhaut) und der darunterliegenden Dermis (Lederhaut). Die meisten Schutzfunktionen der Haut werden durch die Epidermis sichergestellt. Die Epidermis besteht aus 5 Schichten (Abb. 1): von aussen nach

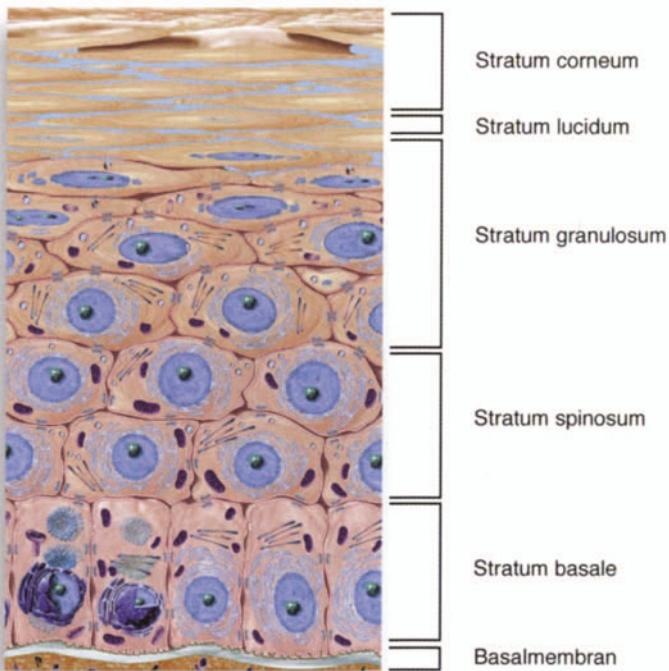


Abb. 1: Die Epidermis und ihre Schichten

innen folgen das *Stratum corneum* (Hornschicht), das *Stratum lucidum* (diese Schicht findet sich nur in Bereichen des Körpers mit ziemlich dicker Haut), das *Stratum granulosum*, das *Stratum spinosum* und das *Stratum basale* [85]. Stammzellen im *Stratum basale* bilden ständig neue Zellen (Keratinozyten), die auf ihrer Wanderung nach oben zum *Stratum corneum* eine beträchtliche Differenzierung durchlaufen. Wenn die Zellen das *Stratum corneum* erreicht haben, sind sie abgeflacht und kernlos, enthalten eine grosse Menge an Keratin und Fetten und sie sind nicht mehr vital. Diese keratinreichen Zellen des *Stratum corneum* schützen das darunterliegende Gewebe vor äußen Belastungen wie mechanischen Verletzungen, pH- und Temperaturänderungen sowie einer enzymatischen Verdauung. Die abgestorbenen Zellen des *Stratum corneum*, die als Korneozyten oder Hornschuppen bezeichnet werden, schilfern sich beim Baden, Händewaschen und durch Reibung ab. Täglich werden circa 10^7 Partikel von der Haut abgestoßen. Demzufolge werden die Zellen der Epidermis alle zwei Wochen komplett erneuert [18, 52, 85].

Obgleich die Korneozyten den Wirtsorganismus bereits vor einer Vielzahl äußen physikalischer Belastungen schützen, stellt eine komplexe Kombination von im Interzellularraum der Epidermis befindlichen Fetten die wichtigste Barriere gegenüber eindringenden Mikroorganismen und einem unbeabsichtigten Wasser- verlust dar (Abb. 2) [18, 53, 79, 85]. Viele dieser Fette werden in den lamellierten

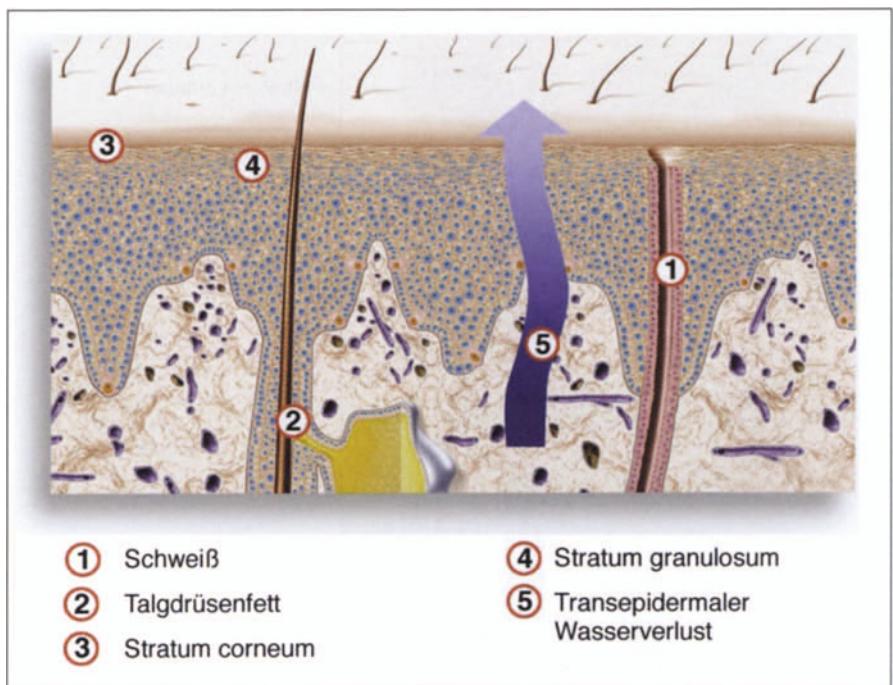


Abb.: Eucerin®, Beiersdorf

Abb. 2: Hydrolipidfilm. Der Hydrolipidfilm schafft eine Barriere und hält die Hautoberfläche geschmeidig. Sein hydrophiler Anteil bildet durch die leicht sauren Komponenten den Säureschutzmantel der Haut.

Granula der Keratinozyten gebildet [79]. Während die Keratinozyten zum Stratum corneum wandern, werden Lipide und hydrolytisch wirkende Enzyme aus den lamellierten Granula in den interzellularen Raum freigesetzt, wo durch weitere enzymatische Reaktionen ein Gemisch aus Cholesterin, Fettsäuren und Ceramiden entsteht [79]. Die Vermehrung (Replikation) vieler Bakterien auf der Haut wird hauptsächlich durch die epidermalen Lipide behindert; eine geringere Rolle spielen in diesem Zusammenhang die Trockenheit der Haut und ihr saurer pH (Normwerte zwischen 4,0 und 6,2) [85].

■ Irritative Kontaktdermatitis (Irritationsekzem)

Die irritative Kontaktdermatitis (IKD) kann in einer akuten oder chronischen Form auftreten. Eine Dermatitis aufgrund einer wiederholten Exposition gegenüber Händehygienemitteln stellt eine Art der chronischen IKD dar. Die histologische Untersuchung der betroffenen Hautareale zeigt entzündliche Zellen (vorwiegend mononukleäre Zellen) in den unteren Schichten der Epidermis.

Prävalenz

Dermatitiden im Bereich der Hand stellen bei im Gesundheitswesen Beschäftigten ein häufiges Problem dar. Die in verschiedenen Studien ermittelte Prävalenz liegt im Bereich zwischen 21 % und 85 % [10, 32, 48, 73, 74]. Diese ganz erheblichen Schwankungen bezüglich der berichteten Prävalenzen können zumindest teilweise auf Unterschiede im Studiendesign und die Kriterien zurückzuführen sein, die zur Diagnosestellung des Handekzems herangezogen werden [73]. So berichteten z. B. in einer freiwilligen Fragebogenerhebung 21 % des Personals über eine Dermatitis der Hände oder Unterarme und in 95 % dieser Fälle handelte es sich um eine irritative Kontaktdermatitis [74]. Die Bedeutung der Dermatitis sollte von Krankenhausverwaltungen nicht unterschätzt werden, da Hautprobleme im Zusammenhang mit häufigem Händewaschen von im Gesundheitswesen Beschäftigten als einer wichtigsten abschreckenden Gründe dafür angegeben werden, warum auf eine entsprechende Händehygiene verzichtet wird [33, 87].

Klinisches Erscheinungsbild

Die ersten Symptome einer Reinigungsmittel-bedingten IKD sind häufig Jucken oder Brennen der Haut, die sich zudem „rau“ und trocken anfühlt (Abb. 3) [72]. Diese Symptome können auch ohne makroskopisch sichtbare Zeichen einer Hautreizung auftreten. Bei schwereren Formen der chronischen IKD kann es bei den Betroffenen zur Bildung von Erythemen (entzündlichen Rötungen), Abschuppungen

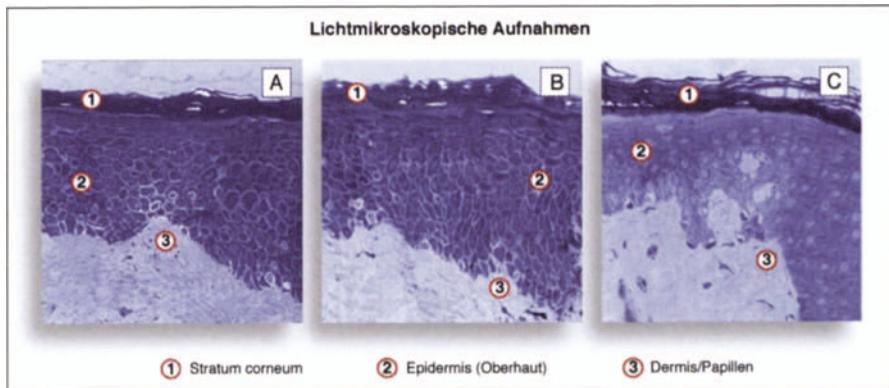


Abb. 3: Normale (A), trockene (B) und ekzematöse Haut (C)

Abb.: Eucerin®; Beiersdorf

(vermehrter Desquamation), Rissbildung (Rhagaden) und bisweilen sogar zu Hautblutungen kommen. In weit fortgeschrittenen Fällen besteht eine lokale Schmerzsymptomatik, die sich bei weiteren Wasch- oder Desinfektionsversuchen der Hände verschärft. Die dorsalen Oberflächen der Hände (Handrücken) und insbesondere die Fingerknöchel sind am häufigsten betroffen.

Objektive Hinweise auf eine Hautschädigung

Die durch eine chronische IKD hervorgerufenen Hautveränderungen wirken sich ungünstig auf die epidermale Barrierefunktion der Haut aus und haben einen vermehrten transepidermalen Wasserverlust (TEWL) zur Folge, der sich durch Messungen mit Hilfe von Spezialgeräten objektivieren lässt [58, 81]. TEWL-Messungen korrelieren zudem gut mit dem Grad der Hautreizung und stellen die zuverlässigste Methode zur Bewertung der Barrierefunktion der Haut dar [58]. Hauttrockenheit, ein häufiges Kriterium der chronischen IKD im Zusammenhang mit Antiseptikumanwendungen, lässt sich durch eine Vielzahl von Verfahren quantifizieren. Die gängigste Methode ist die Messung der elektrischen Kapazität der Haut, die den Hydratationsgrad des Stratum corneum widerspiegelt [58, 81]. Eine verminderte elektrische Kapazität der Haut steht für einen geringen Hydratationsgrad. Durch Reinigungsmittel bedingte Hauttrockenheit führt zudem zu einer vermehrten Abschilferung von Hautschuppen. Dies lässt sich durch das Anbringen von transparentem Klebefpaster auf der Haut bestimmen, indem die Anzahl der an dem Klebestreifen nach dem Abziehen haftenden Schuppen ausgezählt wird [4, 29]. Auch die visuelle Inspektion der Haut kann sich bei der Beurteilung der Häufigkeit und Schwere der IKD als hilfreich erweisen [9, 17, 40]. Die Untersuchung der Haut mit einem Stereomikroskop bei 3-facher Vergrößerung findet ebenfalls Anwendung in der Quantifizierung des Hautschuppungsgrades an den Händen von Krankenschwestern und -pflegern [32].

Pathophysiologie der IKD

Die wiederholte Exposition gegenüber Reinigungsmitteln für die Händehygiene gehört zu den wichtigsten Ursachen der chronischen IKD bei Beschäftigten im Gesundheitswesen (Abb. 4) [74, 75]. Seifen und synthetische Detergentien (sogenannte „Syndets“) setzen die Barrierefunktion der Haut herab indem sie (1) die Lipide im Interzellularraum dezimieren oder deren strukturelle Anordnung verändern, (2) eine Denaturierung von Proteinen im Stratum corneum bewirken und (3) die Kohäsion der Korneozyten beeinträchtigen [28, 69, 75, 81]. Ein längerer Kontakt mit Seife kann den pH der Haut von 7,0 auf 8,5 ansteigen lassen [31].

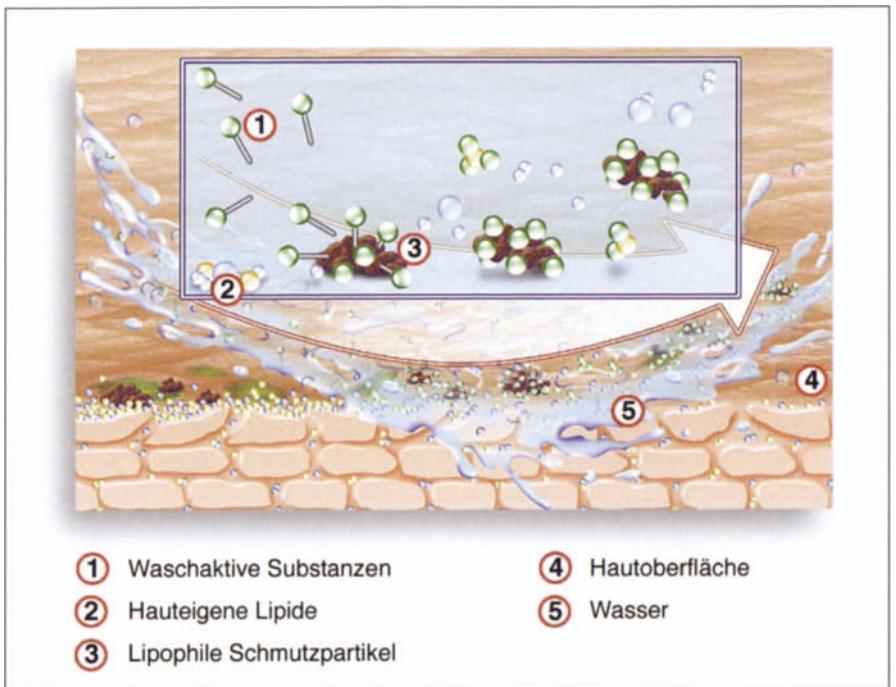


Abb.: Eucerin®, Beiersdorf

Abb. 4: Tensidwirkung. Waschen mit herkömmlichen Seifen und aggressiven Tensiden: Wasser entfernt die wasserlöslichen (hydrophilen) Bestandteile. Die waschaktiven Substanzen verbinden sich mit den lipophilen Schmutzpartikeln und lösen diese ab.

Auch eine häufige Exposition gegenüber alkoholhaltigen Substanzen kann zu Hauttrockenheit und -reizungen führen [12, 67]. Faktoren mit Einfluss auf den Grad der Alkohol-induzierten Hautreizung sind: (1) Alkoholtyp (Kettenlänge), (2) Löslichkeit in Wasser und Lipiden, (3) Konzentration, (4) Häufigkeit der Anwendung und (5) Kontaktzeit [12]. Unerwünschte Wirkungen sind häufiger bei langkettigen Alkoholen und hochprozentigen Alkohollösungen [12, 42]. So führte zum Beispiel das wiederholte Auftragen von 100 %igem n-Propanol auf relativ normale Hautareale zu einem vermehrten transepidermalen Wasserverlust (TEWL), wohin-

gegen 60 %iger n-Propanol keine signifikante Wirkung auf den TEWL zeigte [42]. Bei Anwendung auf reinigungsmittelvorgeschädigter Haut bewirkte 100 %iger n-Propanol einen grösseren TEWL als die 60 %ige Lösung. Beide Konzentrationen von n-Propanol verursachten eine grössere Hautschädigung, wenn bereits eine Hautreizung durch früheren Reinigungsmittelkontakt vorlag.

■ Welche Händehygieneprodukte werden am besten vertragen?

Händehygieneprodukte unterscheiden sich ganz erheblich in ihrem Potenzial zur Auslösung einer chronischen IKD. Die folgende Diskussion liefert Daten zur Hautverträglichkeit von nicht antimikrobiell wirksamen (d. h. normalen) Seifen und Reinigungsmitteln, Antiseptikum-haltigen Reinigungsmitteln und Hände-Desinfektionsmitteln auf Alkoholbasis zum Einreiben.

Seifen und synthetische Detergentien (Syndets)

Seifen werden aus natürlich vorkommenden Fettsäuren hergestellt, die mit Kaliumhydroxid oder Natriumhydroxid verestert werden. Seifen stellen eine Art anionisches Detergentium dar und weisen häufig einen hohen pH (9 bis 11) auf [75]. Zum Händewaschen verwendete synthetische Detergentien (Syndets) werden in Gesundheitseinrichtungen häufig ebenfalls als Seifen bezeichnet. Solche Syndets in fester und flüssiger Form beinhalten meist ein oder mehrere Detergentien, Parfumstoffe, Farbstoffe, pH-ausgleichende Substanzen, Feuchtigkeitsspender und hautberuhigende Substanzen (Emollientia) sowie als Zusätze bisweilen auch Konservierungsstoffe oder Vitamine [75].

Seifen und Detergentien unterscheiden sich ganz erheblich in der Häufigkeit, mit der sie den Hautzustand an den Händen von Mitarbeitern im Gesundheitswesen beeinflussen [56]. Jahrelang galten natürliche Seifen mit hohem pH-Wert als hautreizender als Syndets mit neutralem oder saurem pH. In späteren Studien wurde dann jedoch festgestellt, dass der pH hier eine weniger wichtige Rolle spielt als andere Produkteigenschaften [27]. In einigen Studien haben einfache Seifen eine geringere Hautreizung verursacht als Syndets, wohingegen in anderen Studien ein einfaches Stück Seife eine grössere Hautirritation hervorrief als ein synthetisches antimikrobiell wirksames Reinigungsmittel [34, 75].

Auch die synthetischen Detergentien unterscheiden sich in ihrem hautreizenden Potenzial [27, 56]. Faktoren, die die Häufigkeit der IKD im Zusammenhang mit dem Gebrauch von Detergentien beeinflussen, sind: (1) die Konzentration der Substanz, (2) der Typ des Detergentiums (anionisch, kationisch, amphoteric oder nichtionisch), (3) Träger, (4) Kontaktzeit und exponierte Hautbereiche sowie (5) Menge des verwendeten Reinigungsmittels [4, 16, 75]. So haben zum Beispiel *in vivo*-Messungen dokumentiert, dass höhere Konzentrationen von Natriumlaurylsulfat (ein Detergentium) eine stärkere Hautreizung hervorrufen als niedrigere Konzentrationen [16]. Anionische Detergentien wirken stärker hautreizend als amphoteriche oder nichtionische Reinigungsmittel [75].

Das Waschen der Hände mit heißem Wasser hat eine stärkere Hautreizung zur Folge, wie *in vivo*-Messungen des TEWL und *in vitro*-Messungen zum Eindringen von Detergentien in die Haut ergeben haben [4, 16, 54]. Höhere Wassertemperaturen verursachen wahrscheinlich eine stärkere Hautirritation, indem sie das Eindringen von Detergentien in die Epidermis erleichtern [54]. In einer Studie von Berardesca et al [4] wurde festgestellt, dass die Abschuppung der Haut beim Waschen der Hände mit heißem Wasser stärker ist, wohingegen höhere Wassertemperaturen keinen signifikanten Einfluss auf den Feuchtigkeitsgehalt der Haut zu haben scheinen [4, 54]. Auch der Härtegrad des Wassers kann Einfluss auf die Inzidenz einer IKD aufgrund von häufigem Händewaschen haben [78].

Die Prävalenz der durch Händewaschen mit antimikrobiell wirksamen Seifen (Detergentien) hervorgerufenen IKD hängt mit den oben aufgeführten Faktoren sowie mit dem Typ und der Konzentration des enthaltenen Antiseptikums zusammen [74].

Chlorhexidin

Eine großangelegte Fragebogenerhebung unter Beschäftigten im Gesundheitswesen ergab, dass Präparate mit Chlorhexidin-gluconat zu den häufigsten Antiseptika gehören, die eine IKD auslösen [74]. Jedoch war die Häufigkeit von Handekzemen im Zusammenhang mit Chlorhexidin-haltigen Detergentien konzentrationsabhängig, wobei 4 %ige Produkte wesentlich häufiger eine Dermatitis hervorriefen als Produkte mit niedrigeren Konzentrationen [74]. In der oben genannten Fragebogenaktion war die relativ hohe Zahl von Berichten über eine Dermatitis im Zusammenhang mit Chlorhexidin-gluconat zumindest teilweise auf die Tatsache zurückzuführen, dass es sich hierbei um eines der am häufigsten zur Anwendung kommenden Antiseptika handelt. Eine Erhebung bei über 400 an verschiedenen Krankenhäusern beschäftigten Schwestern und Pflegern ergab, dass Chlorhexidin-haltige Reinigungsmittel seltener zu Hautschäden führen als nicht antimikrobiell wirksame Seifen oder sonstige Mikrobiocid-haltige Detergentien [32]. In einer 5tägigen prospektiven klinischen Prüfung verursachte ein Reinigungsmittel, das 4 % Chlorhexidin-gluconat enthielt, eine geringere Hautreizung als die Anwendung einfacher fester Seife [34]. Nichtsdestotrotz kann es bei wiederholter Exposition gegenüber Präparaten, die 4 % Chlorhexidin-gluconat enthalten, zu Hauttrockenheit kommen [43, 51]. Sogar Präparate mit der gleichen Chlorhexidin-Konzentration (4 %) können Hautirritationen unterschiedlicher Häufigkeit hervorrufen [51, 70]. Diese Unterschiede sind vermutlich auf andere Bestandteile der verschiedenen Formulierungen zurückzuführen. Allergische Reaktionen auf Chlorhexidin-gluconat-haltige Reinigungsmittel sind relativ selten [13, 20, 62, 63, 65].

Chlorxylenol

Chlorxylenol dringt zwar in die Haut ein, scheint jedoch im allgemeinen gut vertragen zu werden. Trotzdem gibt es Berichte über Chlorxylenol-bedingte Hautreizungen [36]. Es sind nur wenige veröffentlichte Daten darüber verfügbar, wie

Chlorxylenol gegenüber anderen Händehygieneprodukten in Bezug auf die Hautverträglichkeit abschneidet [1]. In einer Studie zur chirurgischen Hände-Desinfektion mit einem Antiseptikum war die Häufigkeit von Hautreizungen bei Probanden, die Reinigungsmittel mit entweder 3 %igem Chlorxylenol oder 4 %igem Chlorhexidin-gluconat oder Polyvidon-Iod verwendeten, ähnlich [1].

Iodophore

In einer Fragebogenerhebung wurde von den in Gesundheitsberufen Beschäftigten angegeben, dass sie ein Iodophor-haltiges Mittel weniger akzeptabel finden als Präparate mit entweder 1 % Chlorhexidin oder 4 % Chlorhexidin oder 0,6 % Triclosan oder 3 % Hexachlorphen [55]. Die in diesem Zusammenhang am häufigsten genannten Beschwerden waren Hauttrockenheit. In einer prospektiven klinischen Prüfung, die auf TEWL-Messungen an den Händen der Probanden zu Studienbeginn (baseline) und nach erfolgter Testung basierte, wurde festgestellt, dass es bei zwei Iodophor-haltigen Mitteln häufiger zu Hautreizungen kam als bei Verwendung der 4 %igen Chlorhexidin-haltigen Formulierung [34]. Die Beurteilung durch die Studienteilnehmer selbst sowie durch einen Prüfarzt ergab, dass eines der Iodophor-haltigen Präparate die stärkste nachteilige Wirkung auf den Hautzustand der Teilnehmer zeigte. Eine Untersuchung von chirurgischen Antiseptika-haltigen Hände-Desinfektionsmitteln im Labor ergab ebenfalls, dass die Studienteilnehmer ein Iodophor-haltiges Produkt als hautreizender einstuften als Produkte, die entweder Ethanol, 4 %iges Chlorhexidin oder 1 %iges Triclosan enthielten [39]. Iodophore sind häufiger mit einer IKD assoziiert als Chlorhexidin-gluconat in verdünnter Konzentration [74]. Der Grad der Hautreizung nimmt mit zunehmendem freiem Iodanteil zu [5]. Iodophore rufen eher eine irritative Kontaktdermatitis hervor als andere üblicherweise in der Händehygiene zum Einsatz kommende Antiseptika [34, 43].

Quartärnäre Ammoniumverbindungen

Quartärnäre Ammoniumverbindungen sind heute als primäre Wirksubstanzen in Händehygieneprodukten für die nicht mehr üblich. Dies kann teilweise auf die Tatsache zurückzuführen sein, dass sie vorwiegend bakteriostatisch und fungistatisch wirken, leichter durch vorhandenes organisches Material inaktiviert werden können, nicht mit anionischen Detergentien kompatibel sind, kontaminationsanfälliger sind als andere Antiseptika und vielleicht auch vermehrt allergische Reaktionen hervorrufen [11, 15, 26, 30, 47, 62, 66, 68]. Produkte, die niedrige Konzentrationen von quartären Ammoniumverbindungen enthalten, können aber relativ gut verträglich sein.

Triclosan

Detergentien, die weniger als 2 % Triclosan enthalten, werden in der Regel gut vertragen. In einer Laboruntersuchung zu Antiseptikum-haltigen Produkten für die

chirurgische Händedesinfektion verursachte ein Reinigungsmittel mit 1 % Triclosan subjektiv weniger Hautprobleme als Formulierungen, die ein Iodophor, 70 % Ethanol plus 0,5 % Chlorhexidenglukonat oder 4 % Chlorhexidenglukonat enthielten [39]. Allergische Reaktionen auf solche Produkte sind eher selten [84].

Alkohole

Obwohl Alkohole aller Ansicht nach zu den sichersten verfügbaren Antiseptika zählen, kann eine wiederholte Exposition Hauttrockenheit und Irritationen hervorrufen [12, 66]. Ethanol ist möglicherweise weniger hautreizend als n-Propanol oder Isopropanol [12, 61]. Erfreulicherweise kann durch Zugabe von 1 % bis 3 % Glycerin, Feuchtigkeitsspendern und Emollientia oder sonstigen Hautpflegemitteln die austrocknende Wirkung von Alkohol reduziert oder komplett ausgeglichen werden [3, 14, 22, 40, 41, 50, 57, 67, 77].

Unlängst konnten verschiedene prospektive klinische Prüfungen nachweislich zeigen, dass Hände-Desinfektionsmittel auf Alkoholbasis, die Emollientia als Zusatz enthalten, möglicherweise eine signifikant geringere Hauttrockenheit und -reizung hervorrufen als das Waschen der Hände mit flüssigen Reinigungsmitteln [9, 37, 38, 83]. So führten z. B. Boyce et al [9] eine prospektive, randomisierte klinische Prüfung mit Crossover-Design unter Schwestern und Pflegern durch, die auf verschiedenen Krankenhausstationen beschäftigt waren, um das Händewaschen mit einem nicht antimikrobiell wirksamen flüssigen Reinigungsmittel gegenüber dem Einreiben mit einem handelsüblichen alkoholhaltigen Handgel zu vergleichen. Der Zustand der Haut an den Händen der Schwestern und Pfleger wurde zu Beginn, in der Mitte und am Ende jeder Studienphase durch Selbstbeurteilung der Teilnehmer/-innen sowie visuelle Begutachtung durch einen externen Prüfarzt bestimmt. Die objektive Bewertung der Hauttrockenheit erfolgte unter Messung der elektrischen Kapazität der Haut auf der dorsalen Oberfläche der Hände der teilnehmenden Krankenschwestern und -pfleger. Die Selbstbeurteilung sowie die visuelle Begutachtung durch den Prüfarzt ergab, dass es signifikant seltener zu einer Hautreizung kam, wenn die Krankenschwestern und -pfleger routinemäßig das Präparat auf Alkoholbasis zwischen der Versorgung verschiedener Patienten benutzten. Die Messwerte zur elektrischen Kapazität zeigten, dass es signifikant seltener zu Hauttrockenheit kam, wenn das alkoholhaltige Produkt benutzt wurde [9]. Eine am Ende der klinischen Studie durchgeführte Fragebogenaktion ergab, dass über 85 % der Krankenschwestern und -pfleger den Eindruck hatten, dass die alkoholhaltige Händedesinfektion zum Einreiben weniger Hauttrockenheit hervorrief als das Waschen mit Wasser und Seife und dass diese bereit wären, das Produkt routinemäßig für die Händehygiene zu verwenden [7].

In einer weiteren klinischen Prüfung von Winnefeld et al., [83] wurden die Krankenschwestern und -pfleger nach dem Zufallsprinzip der Anwendung entweder einer nicht-antimikrobiellen Flüssigseife oder eines Hände-Desinfektionsmittels auf Alkoholbasis zugeordnet. Die Untersuchung der Hautverträglichkeit erfolgte anhand einer Kombination aus Selbstbewertungen, Beurteilungen durch einen Dermatologen und TEWL-Messungen. Die Bewertungen durch die Krankenschwestern

und -pfleger selbst sowie durch den Dermatologen ergaben, dass das Hände-Desinfektionsmittel auf Alkoholbasis signifikant besser vertragen wurde als das flüssige Reinigungsmittel [83]. Bezuglich der beiden TEWL-Messungen wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt.

In einer prospektiven, randomisierten klinischen Prüfung bei Intensivstation-Mitarbeitern verglichen Larson et al [37] die Wirkungen auf den Hautzustand eines 2 %igen Chlorhexidin-haltigen Reinigungsmittels mit einem Hände-Desinfektionsmittel auf Alkoholbasis zum Einreiben. Die Hautabschuppung wurde durch eine stereomikroskopische Untersuchung der Hände bei 3-facher Vergrößerung durch Prüfärzte bestimmt. Außerdem wurden auch die Selbstbewertungen der Studienteilnehmer dokumentiert. Sowohl die für die Hautabschuppung ermittelten Meßwerte als auch die Selbstbewertungssprache dafür, dass die Händedesinfektion auf Alkoholbasis zum Einreiben besser vertragen wurde als das 2 %ige Chlorhexidin-haltige Reinigungsmittel. In einer ähnlichen randomisierten, prospektiven, auf einer Neugeborenenintensivstation durchgeführten klinischen Studie verwendeten Larson et al [35] die gleichen Methoden zur Bewertung des Hautzustandes des dort arbeitenden Personals und stellten fest, dass ein Hände-Desinfektionsmittel auf Alkoholbasis signifikant besser vertragen wurde als ein 2 %iges Chlorhexidin-haltiges Reinigungsmittel.

In einer prospektiven Interventionsstudie zum Einfluss der Einführung eines Hände-Desinfektionsmittels auf Alkoholbasis auf die Hygiene-Compliance der im Gesundheitsdienst tätigen Mitarbeiter ergaben für die Hauttrockenheit und -reizung, dass das Hände-Desinfektionsmittel auf Alkoholbasis besser vertragen wurde als das herkömmliche antiseptisch wirksame Mittel zur Händedesinfektion [21]. Die Messwerte zum Feuchtigkeitsgehalt der Haut verbesserten sich (wenn auch nicht signifikant) nach Einführung des Hände-Desinfektionsmittel auf Alkoholbasis. Im Rahmen anderer klinischer Studien wurde zudem berichtet, dass Hände-Desinfektionsmittel auf Alkoholbasis zum Einreiben vom medizinischen Personal gut vertragen werden [45]. In einer im Labor durchgeführten Untersuchung zur antiseptischen Händedesinfektion, die auf Beobachtungen eines Experten, Selbstbeurteilungen und TEWL-Messungen beruhte, verursachte ein Hände-Desinfektionsmittel auf Alkoholbasis zum Einreiben eine geringere Hautreizung als ein Reinigungsmittel, das 2 %iges Chlorhexidin enthielt [23].

In verschiedenen im Labor durchgeführten Untersuchungen zur chirurgischen Händedesinfektion wurden Hände-Desinfektionsmittel auf Alkoholbasis zum Einreiben mit Chlorhexidin-gluconat-haltigen Reinigungsmitteln verglichen. In einer Untersuchung, bei der Selbstbewertungen und von Experten durchgeführte Hautabschuppungstests zum Einsatz kamen, ging aus den Selbstbewertungen hervor, dass ein Desinfektionsmittel auf Alkoholbasis zum Einreiben besser vertragen wird als ein Iodophor, jedoch nicht so gut wie Präparate, die 4 % Chlorhexidin-gluconat oder 1 % Triclosan enthalten [39]. In einer neueren Studie, in der Selbstbewertungen sowie TEWL-Messungen und Feuchtigkeitsgehaltbestimmungen der Haut zum Einsatz kamen, wurde das untersuchte Hände-Desinfektionsmittel auf Alkoholbasis zum Einreiben besser vertragen als ein Produkt mit 2 %igem Chlorhexidin-gluconat [23]. In einer weiteren klinischen Prüfung, die nur auf Selbstbewertungen zurückgriff, um den Einfluss eines Hände-Desinfektionsmittels auf Alkoholbasis zum Ein-

reiben auf den Hautzustand mit dem eines 4 %igen Chlorhexidenglukonat-haltigen Reinigungsmittels zu vergleichen, wurde ebenfalls ermittelt, dass das alkoholhaltige Produkt besser vertragen wurde [49]. In einer Felduntersuchung zur chirurgischen Händedesinfektion mit einem Antiseptikum wurde durch die Selbstbeurteilung durch Chirurgen und die Beobachtung durch aussenstehende Experten festgestellt, dass ein Hände-Desinfektionsmittel auf Alkoholbasis zum Einreiben eine geringere Hautschädigung hervorruft als das Abreiben mit einem Reinigungsmittel, das 4 %iges Chlorhexidenglukonat enthält. In einer weiteren Felduntersuchung zur chirurgischen Händedesinfektion, die nur auf der Selbstbewertung der teilnehmenden Chirurgen basierte, wurde die Händedesinfektion auf Alkoholbasis zum Einreiben in Bezug auf die Verursachung von Hauttrockenheit und -reizung vorteilhafter eingestuft als die Anwendung von Reinigungsmitteln, die entweder 4 % Polyvidon-Iod oder 4 % Chlorhexidenglukonat enthalten [60].

An Gesundheitseinrichtungen, wo das Händewaschen mit einfacher Seife oder antimikrobiell wirksamer Seife und Wasser bislang die Regel darstellte, kann die Umstellung (insbesondere im Winter) auf ein Desinfektionsmittel auf Alkoholbasis zum Einreiben bei einigen Mitarbeitern zu Beschwerden wie Brennen oder Stechen nach Applikation von alkoholhaltigen Lösungen auf die Haut führen. Dies ist in der Regel auf eine beim Personal latent vorhandene Reinigungsmittel-assoziierte IKD zurückzuführen. Mit zunehmender Besserung des Hautzustandes bei anhaltender Verwendung von Desinfektionsmitteln auf Alkoholbasis zum Einreiben verschwindet das Brennen und Stechen im Zusammenhang mit der Anwendung von Alkohol ausnahmslos.

Auch gut formulierte Desinfektionsmittel auf Alkoholbasis zum Einreiben, die Emollientia oder sonstige Hautpflegemittel enthalten, können vorübergehend ein brennendes Gefühl an verletzten Hautstellen auftragen. Haut, die durch vorherige Exposition gegenüber Reinigungsmitteln vorgeschädigt ist, kann für Irritationen durch Alkohole anfälliger sein als hautgesunde Areale [42].

Eine durch die Exposition gegenüber Hände-Desinfektionsmitteln auf Alkoholbasis zum Einreiben ausgelöste allergische Kontaktdermatitis oder ein Kontakturtikaria-Syndrom treten selten auf. So lieferten Nachforschungen an einem großen Krankenhaus, an dem ein handelsübliches Hände-Desinfektionsmittel auf Alkoholbasis zum Einreiben über mehr als 10 Jahre benutzt wurde, keinerlei Hinweis auf auch nur einen Fall einer hinreichend dokumentieren Allergie auf das Produkt [80]. Wenn Reaktionen auftreten, werden diese möglicherweise durch eine Überempfindlichkeit auf den Alkohol selbst, auf Aldehydmetaboliten oder einige andere Zusätze hervorgerufen [8, 44, 59]. Allergische Reaktionen auf Ethanol oder Isopropanol wurden berichtet [59]. Inaktive Bestandteile in Hände-Desinfektionsmitteln auf Alkoholbasis zum Einreiben, die für allergische Reaktionen verantwortlich sein können, sind Duftstoffe, Stearyl- oder Isostearylalkohol, Benzylalkohol, Myristylalkohol, Phenoxyethanol, Propylenglycol, Parabene oder Benzalkoniumchlorid [2, 11, 19, 24, 59, 64, 86].

Da keine großangelegten prospektiven randomisierten klinischen Prüfungen vorliegen, in denen die Auswirkungen auf den Hautzustand von Antiseptika-haltigen Reinigungsmitteln und Desinfektionsmitteln auf Alkoholbasis zum Einreiben verglichen wurden, ist es schwierig mit Sicherheit die relative Häufigkeit zu bestim-

men, mit der Produkte eine chronische IKD verursachen. Auch verhält es sich so, dass wirksame antiseptische Bestandteile nur einen von verschiedenen Bestandteilen in Produktformulierungen darstellen, die Einfluss auf die Hautverträglichkeit haben. Auf der Grundlage der oben genannten Daten scheint die Häufigkeit einer IKD jedoch bei Iodophoren am höchsten zu sein, gefolgt von Präparaten, die 4 %iges Chlorhexidenglukonat enthalten. Sie ist weniger häufig bei nicht antimikrobiell wirksamen Seifen und Präparaten, die niedrigere Konzentrationen von Chlorhexidenglukonat enthalten. Am geringsten ist sie bei gut formulierten Hände-Desinfektionsmitteln auf Alkoholbasis zum Einreiben, die Emollientia und sonstige Hautpflegemittel enthalten. Um eine Einstufung von Triclosan und Chlorxylenol



Abb. 5: Chronisch-irritative Dermatitis aufgrund häufiger Händewaschung in den Wintermonaten.

vorzunehmen, liegen zu wenige veröffentlichte Daten aus vergleichenden klinischen Prüfungen vor, aber es ist wahrscheinlich, dass diese weniger hautreizend sind als Präparate, die Iodophore bzw. 4 %iges Chlorhexidenglucosid enthalten.

■ Weitere Risikofaktoren für eine IKD

Neben den zum Händewaschen verwendeten Mitteln und der antiseptischen Händedesinfektion können noch weitere Faktoren zur Entwicklung einer Händehygiene-bedingten IKD beitragen. Die vermehrte Häufigkeit einer Exposition gegenüber Händehygieneverprodukten, insbesondere Seifen und Detergentien, ist eindeutig mit einem erhöhten Risiko für eine IKD assoziiert [32, 57, 71]. Eine häufige Exposition gegenüber Händehygieneverprodukten in den Wintermonaten, insbesondere in den nördlichen Breiten, stellt einen weiteren Risikofaktor für die Entwicklung einer IKD bei im Gesundheitswesen Beschäftigten dar (Abb. 5) [71]. Dies ist wahrscheinlich auf den Einfluss von extrem niedrigen Temperaturen und einer geringen relativen Luftfeuchtigkeit zurückzuführen. Die häufige Verwendung von Handschuhen bei medizinischem Personal ist ebenfalls ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer IKD [10, 74].

Bei Personen mit einer atopischen Dermatitis in der Anamnese tritt mit höherer Wahrscheinlichkeit eine durch das Händewaschen bedingte IKD auf [74, 76]. In einigen Studien zeigten Frauen eine höhere IKD-Rate als Männer und bei über 30-jährigen Beschäftigten im Gesundheitsdienst kam es in einigen Studien häufiger zu einem Handekzem [71, 74]. In einer Fragebogenerhebung von Stingeni et al [74] wurde ein Handekzem am häufigsten vom Reinigungspersonal angegeben, etwas seltener von Krankenschwestern und -pflegern und am seltensten von Ärzten. Unter der Ärzteschaft berichteten Internisten und Chirurgen häufiger über eine Dermatitis als Radiologen.

■ Vorbeugende Maßnahmen

Es kann eine Reihe von Strategien in Betracht gezogen werden, um die Prävalenz der Händehygiene-assoziierten IKD zu reduzieren. Eine Maßnahme besteht in der Versorgung der Mitarbeiter mit Händehygiinemitteln, die ein niedriges Irritationspotential aufweisen. Diese Strategie sollte in allen Institutionen des Gesundheitswesens eingesetzt werden [81]. Obwohl von Seiten der Krankenhausverwaltungen in der Regel angenommen wird, dass sogenannte „milde“ nicht antimikrobiell wirkende Seifen seltener zu Dermatitiden beim Personal führen, muss dies nicht notwendigerweise stimmen [9, 32, 34, 83]. Zahlreiche oben zitierte Studien haben gezeigt, dass Hände-Desinfektionsmittel auf Alkoholbasis zum Einreiben, die Emolientia enthalten, weniger Hauttrockenheit und Irritationen verursachen als das Händewaschen mit Seifen oder Reinigungsmitteln [9, 21, 23, 37, 38, 49, 60, 83]. Aus diesem Grund sollte an Gesundheitseinrichtungen nachdrücklich versucht werden,

den routinemässigen Gebrauch von Hände-Desinfektionsmitteln auf Alkoholbasis zum Einreiben beim medizinischen Personal durchzusetzen.

An Gesundheitseinrichtungen sollte zudem eine Aufklärung des Personals über die Risikofaktoren einer IKD erfolgen. Es gilt die Mitarbeiter immer wieder daran zu erinnern, dass es weder notwendig noch empfehlenswert ist, nach jeder Anwendung eines alkoholhaltigen Hände-Desinfektionsmittels zum Einreiben routinemässig die Hände zu waschen, da diese Praxis einer Dermatitis Vorschub leisten kann. An Gesundheitseinrichtungen sollten dem Personal Hautlotionen oder Cremes zur Verfügung gestellt werden, die vorbeugend oder zur Behandlung einer IKD verwendet werden können [6, 25, 46, 81]. Solche Produkte enthalten häufig feuchtigkeitsspendende Substanzen sowie Fette und Öle, die den Feuchtigkeitsgehalt der Haut verbessern und Hautfette, die durch Reinigungsmittel oder sonstige Händehygienemittel dezimiert wurden, ersetzen können [25, 81]. Verschiedene prospektive, kontrollierte klinische Prüfungen haben gezeigt, dass eine regelmässige und vorschriftsmässige Anwendung solcher Produkte dazu beitragen kann, eine durch häufige Exposition gegenüber Händehygieneprodukten bedingte IKD zu behandeln bzw. gar nicht erst entstehen zu lassen [6, 46]. Die Bedeutung sogenannter „Barrier-Creams“ in der Prävention der IKD bei im Gesundheitswesen Beschäftigten ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht eindeutig zu beurteilen, da in zwei randomisierten klinischen Prüfungen nicht nachgewiesen werden konnte, dass diese Hautschutzcremes in der Prävention von Händehygiene-bedingter IKD wirksamer sind als die verwendeten Kontroll-Lotionen [6, 46].

Literatur

1. Aly R and Maibach HI (1988) Comparative antibacterial efficacy of a 2-minute surgical scrub with chlorhexidine gluconate, povidone-iodine, and chloroxylenol sponge-brushes. *Am J Infect Control* 16: 173-177
2. Aust LB and Maibach H (1980) Incidence of human skin sensitization to isostearyl alcohol in two separate groups of panelists. *Contact Dermatitis* 6: 269-271
3. Ayliffe GAJ, Babb JR, Quoraishi AH (1978) A test for „hygienic“ hand disinfection. *J Clin Pathol.* 31: 923-928
4. Berardesca E, Vignoli GP, Distante F, Brizzi P, Rabbiosi G (1995) Effects of water temperature on surfactant-induced skin irritation. *Contact Dermatitis* 32: 83-87
5. Berkelman RL, Holland BW, Anderson RL (1982) Increased bactericidal activity of dilute preparations of povidone-iodine solutions. *J Clin Microbiol* 15: 635-639
6. Berndt U, Wigger-Alberti W, Gabard B, Elsner P (2000) Efficacy of a barrier cream and its vehicle as protective measures against occupational irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 42: 77-80
7. Boyce JM (2001) Antiseptic technology: access, affordability and acceptance. *Emerg Infect Diseases* 7: 231-233
8. Boyce JM (2001) Scientific basis for handwashing with alcohol and other waterless antiseptic agents. In: Rutala WA (Hrsg.) *Disinfection, sterilization and antisepsis: principles and practices in healthcare facilities.* Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Washington DC, 140-151
9. Boyce JM, Kelliher S, Vallande N (2000) Skin irritation and dryness associated with two hand hygiene regimens: soap and water handwashing versus hand antisepsis with an alcoholic hand gel. *Infect Control Hosp Epidemiol* 21: 442-448
10. Burke FJ, Wilson NH, Cheung SW (1995) Factors associated with skin irritation of the hands experienced by general dental practitioners. *Contact Dermatitis* 32: 35-38
11. De Groot AC (1987) Contact allergy to cosmetics: causative ingredients. *Contact Dermatitis* 17: 26-34
12. de Haan P, Meester HHM, Brynzel DP (1996) Irritancy of alcohols. In: Van der Valk PGM, Maibach HI (Hrsg.) *The irritant contact dermatitis syndrome.* CRC press, New York, 65-70
13. Denton GW (1991) Chlorhexidine. In: Block SS (Hrsg): *Disinfection, sterilization, and preservation.* 4th ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 274-289
14. Dineen P, Hildick-Smith G (1965) Antiseptic care of hands. In: Maibach HI, Hildick-Smith G (Hrsg.) *Skin bacteria and their role in infection.* McGraw-Hill, New York, 291-309
15. Dixon RE, Kaslow RA, Mackel DC, Fulkerson CC, Mallison GF (1976) Aqueous quaternary ammonium antiseptics and disinfectants. *JAMA* 236: 2415-2417
16. Emilson A, Lindbert M, Forslind B (1993) The temperature effect of in vitro penetration of sodium lauryl sulfate and nickel chloride through human skin. *Acta Derm Venereol* 73: 203-207
17. Frosch PJ and Kligman AM (1979) The soap chamber test. *J Am Acad Dermatol* 1: 35-41
18. Fuchs E (1998) Beauty is skin deep: the fascinating biology of the epidermis and its appendages. *Harvey Lect.* 94: 47-77
19. Funk JO and Maibach HI (1994) Propylene glycol dermatitis: re-evaluation of an old problem. *Contact Dermatitis* 31: 236-241
20. Garvey LH, Roed-Petersen J, Husum B (2001) Anaphylactic reactions in anaesthetised patients – four cases of chlorhexidine allergy. *Acta Anaesthesiol Scand* 45: 1290-1294
21. Girard R, Amazian K, Fabry J (2001) Better compliance and better tolerance in relation to a well-conducted introduction to rub-in hand disinfection. *J Hosp Infect* 47: 131-137
22. Gravens DL, Butcher HR, Jr., Ballinger WF, Dewar NE (1973) Septisol antiseptic foam for hands of operating room personnel: an effective antibacterial agent. *Surgery* 73: 360-367
23. Grove GL, Zerweck CR, Heilman JM, Pyrek JD (2001) Methods for evaluating changes in skin condition due to the effects of antimicrobial hand cleaners: two studies comparing a new waterless chlorhexidine gluconate/ ethanol-emollient antiseptic preparation with a conventional water-applied product. *Am J Infect Control* 29: 361-369
24. Guin JD and Goodman J (2001) Contact urticaria from benzyl alcohol presenting as intolerance to saline soaks. *Contact Dermatitis* 45: 182-183
25. Hannuksela M (1996) Moisturizers in the prevention of contact dermatitis. In: Elsner P, Lachapelle JM, Wahlberg JE, Maibach HI (Hrsg.) *Prevention of contact dermatitis - current problems in dermatology.* Karger, Basel, 214-220

26. Hartstein AI, Denny MA, Morthland VH, LeMonte AM, Pfaller MA (1995) Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a hospital and an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 16: 405-411

27. Hassing JH, Nater JP, Bleumink E (1982) Irritancy of low concentrations of soap and synthetic detergents as measured by skin water loss. *Dermatologica* 164: 314-321

28. Imokawa G, Akasaki S, Minematsu Y, Kawai M (1989) Importance of intercellular lipids in water-retention properties of the stratum corneum: induction and recovery study of surfactant dry skin. *Arch Dermatol Res* 281: 45-51

29. Jemec GB and Serup J (1992) Scaling, dry skin and gender. A bioengineering study of dry skin. *Acta Derm Venereol* 177 (suppl): 26-28

30. Kiec-Swierczynska M, Krecisz B (2000) Occupational skin diseases among the nurses in the region of Lodz. *Int J Occup Med Environ Health* 13: 179-184

31. Kirk JE (1966) Hand washing. Quantitative studies on skin lipid removal by soaps and detergents based on 1500 experiments. *Acta Derm Venereol (Suppl 1)* 183

32. Larson E, Friedman C, Cochran J, Treston-Aurand J, Green S (1997) Prevalence and correlates of skin damage on the hands of nurses. *Heart Lung* 26: 404-412

33. Larson E and Killien M (1982) Factors influencing handwashing behavior of patient care personnel. *Am J Infect Control* 10: 93-99

34. Larson E, Leyden JJ, McGinley KJ, Grove GL, Talbot GH (1986) Physiologic and microbiologic changes in skin related to frequent handwashing. *Infect Control* 7: 59-63

35. Larson E, Silberger M, Jakob K, Whittier S, Lai L, Della Latta P, Saiman L (2000) Assessment of alternative hand hygiene regimens to improve skin health among neonatal intensive care unit nurses. *Heart Lung* 29: 136-142

36. Larson E and Talbot GH (1986) An approach for selection of health care personnel handwashing agents. *Infect Control* 7: 419-424

37. Larson EL, Aiello AE, Basty J, Lyle C, Stahl J, Cronquist A, Lai L, Della-Latta P (2001) Assessment of two hand hygiene regimens for intensive care unit personnel. *Crit Care Med* 29: 944-951

38. Larson EL, Aiello AE, Heilman JM, Lyle CT, Cronquist A, Stahl JB (2001) Comparison of different regimens for surgical hand preparation. *AORN J* 73: 412-420

39. Larson EL, Butz AM, Gullette DL, Laughon BA (1990) Alcohol for surgical scrubbing? *Infect Control Hosp Epidemiol* 11: 139-143

40. Larson EL, Eke PI, Laughon BE (1986) Efficacy of alcohol-based hand rinses under frequent-use conditions. *Antimicrob Agents Chemother* 30: 542-544

41. Lowbury EJL, Lilly HA, Ayliffe GAJ (1974) Preoperative disinfection of surgeon's hands: use of alcoholic solutions and effects of gloves on skin flora. *Br Med J* 4: 369-372

42. Lubbe J, Ruffieux C, Van Melle G, Perrenoud D (2001) Irritancy of the skin disinfectant n-propanol. *Contact Dermatitis* 45: 226-231

43. Maki DG (1989) The use of antiseptics for handwashing by medical personnel. *J Chemother* 1 (Suppl): 3-11

44. Maki DG, McCormick RD, Zilz MA, Stoltz SM, Alvarado CJ (1990) An MRSA outbreak in a SICU during universal precautions: new epidemiology for nosocomial MRSA: downside for universal precautions. Program and abstracts of the 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Atlanta, Abstr. #473:

45. Maury E, Alzien M, Baudel JL, Haram N (2000) Availability of an alcohol solution can improve hand disinfection compliance in an intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 324-327

46. McCormick RD, Buchman TL, Maki D (2000) Double-blind, randomized trial of scheduled use of a novel barrier cream and an oil-containing lotion for protecting the hands of health care workers. *Am J Infect Control* 28: 302-310

47. Meranios JJ (1991) Quaternary ammonium antimicrobial compounds. In: Block SS (Hrsg): Disinfection, sterilization, and preservation. 4th ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 225-255

48. Mitchell KG and Rawluk DJR (1984) Skin reactions related to surgical scrub-up: results of a scottish survey. *Br J Surg* 71: 223-224

49. Mulberry G, Snyder AT, Heilman J, Pyrek J, Stahl J (2001) Evaluation of a waterless, scrubless chlorhexidine gluconate/ethanol surgical scrub for antimicrobial efficacy. *Am J Infect Control* 29: 377-382

50. Newman JL and Seitz JC (1990) Intermittent use of an antimicrobial hand gel for reducing soap-induced irritation of health care personnel. *Am J Infect Control* 18: 194-200

51. Nicoletti G, Boghossian V, Borland R (1990) Hygienic hand disinfection: a comparative study with chlorhexidine detergents and soap. *J Hosp Infect* 15: 323-337

52. Noble WC (1975) Dispersal of skin microorganisms. *Br J Dermatol* 93: 477-485
53. Norlen L (2000) Skin barrier formation: the membrane folding model. *J Invest Dermatol* 117: 823-829
54. Ohlenschlaeger J, Friberg J, Ramsing D, Agner T (1996) Temperature dependency of skin susceptibility to water and detergents. *Acta Derm Venereol* 76(4): 274-276
55. Ojajarvi J (1976) An evaluation of antiseptics used for hand disinfection in wards. *J Hyg (Camb)* 76: 75-82
56. Ojajarvi J (1981) The importance of soap selection for routine hand hygiene in hospital. *J Hyg (Camb)* 86: 275-283
57. Ojajarvi J, Makela P, Rantasalo I (1977) Failure of hand disinfection with frequent hand washing: a need for prolonged field studies. *J Hyg* 79: 107-119
58. Ollmar S, Nyren M, Nicander I, Lemtestam L (1994) Electrical impedance compared with other non-invasive bioengineering techniques and visual scoring for detection in irritation in human skin. *Br J Dermatol* 130: 29-36
59. Ophaswongse S and Maibach HI (1994) Alcohol dermatitis: allergic contact dermatitis and contact urticaria syndrome. *Contact Dermatitis* 30: 1-6
60. Parienti JJ, Thibon P, Heller R, Le Roux Y, von Theobald P, Bensadoun H, Bouvet A, Lemarchand F, Le Coutour X (2002) Hand-rubbing with an aqueous alcoholic solution vs traditional surgical hand-scrubbing and 30-day surgical site infection rates. A randomized equivalence study. *JAMA* 288: 722-727
61. Pereira LJ, Lee GM, Wade KJ (1997) An evaluation of five protocols for surgical handwashing in relation to skin condition and microbial counts. *J Hosp Infect* 36: 49-65
62. Perrenoud D, Bircher A, Hunziker T, Suter H, Bruckner-Tuderman L, Stager J, Thurlimann W, Schmid P, Suard A, Hunziker N (1994) Frequency of sensitization to 13 common preservatives in switzerland. Swiss contact dermatitis research group. *Contact Dermatitis* 30: 276-279
63. Pham NH, Weiner JM, Reisner GS, Baldo BA (2000) Anaphylaxis to chlorhexidine. Case report. Implication of immunoglobulin e antibodies and identification of an allergenic determinant. *Clin Exp Allergy* 30: 1001-1007
64. Podda M, Zollner T, Grundmann-Kollmann M, Kaufman R, Boehncke WF (1999) Allergic contact dermatitis from benzyl alcohol during topical antimycotic treatment. *Contact Dermatitis* 41: 302-303
65. Rosenberg A, Alatary SD, Peterson AF (1976) Safety and efficacy of the antiseptic chlorhexidine gluconate. *Surg Gynecol Obstet* 143: 789-792
66. Rotter M (1999) Hand washing and hand disinfection. In: Mayhall CG (Hrsg.) *Hospital epidemiology and infection control*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1339-1355
67. Rotter ML, Koller W, Neumann R (1991) The influence of cosmetic additives on the acceptability of alcohol-based hand disinfectants. *J Hosp Infect* 18 (suppl B): 57-63
68. Sautter RL, Mattman LH, Legaspi RC (1984) *Serratia marcescens* meningitis associated with a contaminated benzalkonium chloride solution. *Infect Control* 5: 223-225
69. Scheuplein R and Ross L (1970) Effects of surfactants and solvents on the permeability of epidermis. *J Soc Cosmet Chem* 21: 853-873
70. Scott D, Barnes A, Lister M, Arkell P (1991) An evaluation of the user acceptability of chlorhexidine handwash formulations. *J Hosp Infect* 18: 51-55
71. Seitz JC and Newman JL (1988) Factors affecting skin condition in two nursing populations: Implications for current handwashing protocols. *Am J Infect Control* 16: 46-53
72. Simion FA, Rhein LD, Morrison BM, Jr., Scala DD, Salko DM, Kligman AM, Grove GL (1995) Self-perceived sensory responses to soap and synthetic detergent bars correlate with clinical signs of irritation. *J Am Acad Dermatol* 32: 205-211
73. Smit HA, Coenraads PJ, Lavrijsen PM, Nater JP (1992) Evaluation of a self-administered questionnaire on hand dermatitis. *Contact Dermatitis* 26: 11-16
74. Stingeni L, Lapomarda V, Lisi P (1995) Occupational hand dermatitis in hospital environments. *Contact Dermatitis* 33: 172-176
75. Tupker RA (1996) Detergents and cleansers. In: Van der Valk PGM, Maibach HI (Hrsg.) *The irritant contact dermatitis syndrome*. CRC press, New York, 71-76
76. Voss A and Widmer AF (1997) No time for handwashing!? Handwashing versus alcoholic rub: can we afford 100% compliance? *Infect Control Hosp Epidemiol* 18: 205-208
77. Walter CW (1965) Disinfection of hands. *Am J Surg* 109: 691-693
78. Warren R, Ertel KD, Bartolo RG, Levine MJ, Bryant PB, Wong LF (1996) The influence of hard water (calcium) and surfactants on irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 35: 337-343

79. Wertz PW (2000) Lipids and barrier function of the skin. *Acta Derm Venereol Supp* 208: 7-11
80. Widmer AF (2000) Replace hand washing with use of a waterless alcohol hand rub? *Clin Infect Dis* 31: 136-143
81. Wilhelm KP (1996) Prevention of surfactant-induced irritant contact dermatitis. In: Elsner P, Lachapelle JM, Wahlberg JE, Maibach HI (Hrsg.) *Prevention of contact dermatitis – current problems in dermatology*. Karger, Basel, 78-85
82. Wilhelm K-P, Freitag G, Wolff HH (1994) Surfactant-induced skin irritation and skin repair: evaluation of a cumulative human irritation model by noninvasive techniques. *J Am Acad Dermatol* 31: 981-987
83. Winnefeld M, Richard MA, Drancourt M, Grobb JJ (2000) Skin tolerance and effectiveness of two hand decontamination procedures in everyday hospital use. *Br J Dermatol* 143: 546-550
84. Wong CSM and Beck MH (2001) Allergic contact dermatitis from triclosan in antibacterial hand-washes. *Contact Dermatitis* 45: 307-307
85. Wysocki AB (1999) Skin anatomy, physiology, and pathophysiology. *Nurs Clin North Am* 34: 777-797
86. Yesudian PD and King CM (2001) Allergic contact dermatitis from stearyl alcohol in efudix cream. *Contact Dermatitis* 45: 313-314
87. Zimakoff J, Kjelsberg AB, Larsen SO, Holstein B (1992) A multicenter questionnaire investigation of attitudes toward hand hygiene, assessed by the staff in fifteen hospitals in Denmark and Norway. *Am J Infect Control* 20: 58-64

P. HEEG

■ Funktion und Konstitution der Haut

Die Haut erfüllt eine Reihe von lebenswichtigen Funktionen. Sie bietet Schutz vor äußeren Einwirkungen (Abb. 1) physikalischer, chemischer und biologischer Natur, in dem sie als Barriere gegen mechanische Einflüsse dient und impermeabel für zahlreiche Flüssigkeiten einschließlich Wasser ist. Schließlich stellt sie nicht nur im physikalisch-chemischen Sinne, sondern auch mittels einer residenten Flora einen biologischen Schutz gegen Krankheitserreger dar. Zu den sekundären Funktionen der Haut

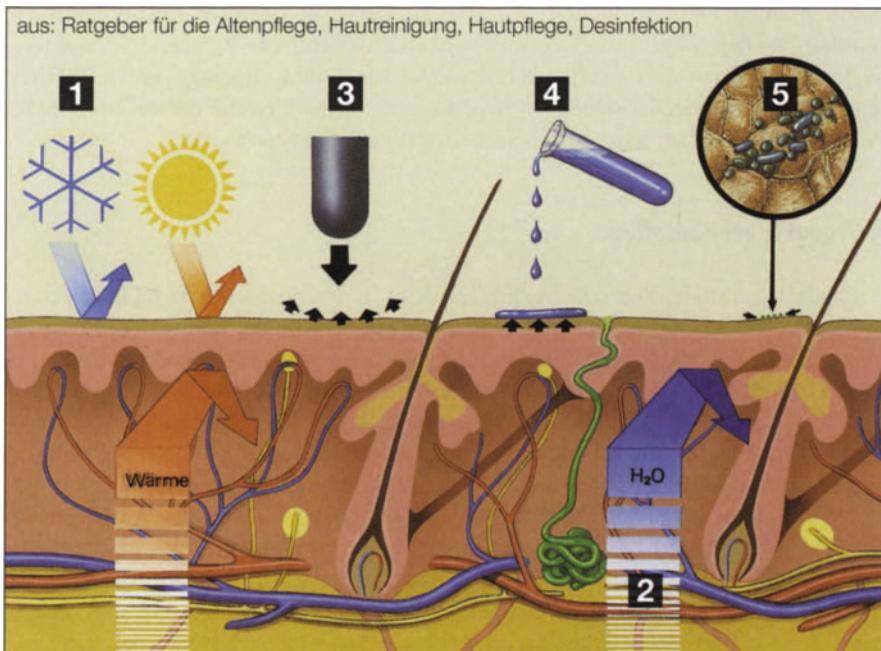


Abb. 1: Passive Funktionen der Haut. Als Barriere gegen äußere Einflüsse bietet unsere Haut Schutz vor: 1. Hitze, Kälte und UV-Strahlen, 2. Wärme- und Wasserverlust, 3. Druck, Stoß und Reibung, 4. Einwirkung chemischer Substanzen, 5. und schädlichen Mikroorganismen.

gehört der Schutz vor UV-Strahlung, die Thermoregulation des Organismus, die Produktion endokriner Substanzen (Vitamin D 3) und die Wechselwirkung mit verschiedenen Hormonen. Auch im Kontext der sozialen Kommunikation spielt die Haut, nicht zuletzt die Haut der Hände, eine wichtige Rolle, weil wir mit den Händen mehr als mit anderen Körperregionen Kontakt mit der Umwelt aufnehmen.

Nach der Pubertät kommt es zu einer Differenzierung von Hauttypen, von denen man normale, trockene (sebostatische) und fettige (seborrhoische) Haut unterscheidet. Die Hautkonstitution ist auch nach der Pubertät in gewisser Weise altersabhängig, als die Hydratation mit zunehmendem Alter zurückgeht, weil die Funktion der Talgdrüsen von der Aktivität der Keimdrüsen abhängig ist. Physiologisch sind es natürliche Feuchthaltefaktoren (natural moisturizing factors, NMF), die den Feuchtigkeitsanteil im Hydrolipid-Mantel der Haut bestimmen [10]. Diese Faktoren setzen sich überwiegend zusammen aus freien Carbon- und Aminosäuren (40 %), Pyrrolidincarbonsäuren, Harnstoff, Ammoniak, Harnsäure, organischen und anorganischen Mineralstoffen (Natrium, Kalium, Kalzium, Magnesium) in Form organischer und anorganischer Salze (Lactat, Zitrat, Chlorid, Phosphat).

Eine wichtige Rolle spielt, insbesondere für die normalerweise nicht von Kleidung bedeckte Haut, das Klima. Bei hoher Temperatur enthält die Luft viel Feuchtigkeit, während in der kalten Jahreszeit die trockene Luft eine Austrocknung der Haut bewirkt. Dem wirkt allerdings eine individuelle Anpassung, die etwa 10 Tagen in Anspruch nimmt, entgegen. Plötzlich auftretende kalte Witterung führt, weil sie auf nicht angepasste Haut trifft, eher zu Hautschäden. Nicht wenige Menschen ordnen sich einem „empfindlichen“ Hauttyp zu, der zwar subjektiv und objektiv erkennbar ist, aber nicht immer durch physikalisch-chemische Parameter charakterisiert werden kann. Ein solcher Hautzustand kann anlagebedingt oder erworben sein, eine atopische Diathese kann aber muss nicht die Ursache darstellen [9]. Der Pflegebedarf der Haut wird entscheidend vom Hauttyp bestimmt.

■ Produkte zur Hautpflege

Hautpflegemittel gehören aus rechtlicher Sicht zu den Kosmetika. Es handelt sich also um Produkte die, allgemein gesprochen, mit dem Zweck der Reinigung, der Parfümierung oder des Schutzes an der gesunden Haut angewandt werden oder die dazu gedacht sind, einen guten Zustand der Haut zu erhalten. Insbesondere beim Hautzustand beobachtet man einen fließenden Übergang von „schlechtem Zustand“, etwa als Bild der trockenen Haut, zur Erkrankung etwa im Sinne eines „État craquelé“, bei dem die Hornschicht, ähnlich dem Bild eines trockenen Lehmbodens, aufzuplatzen beginnt [9].

Den Produkttypen nach handelt es sich bei der Mehrzahl der Pflegepräparate um Emulsionen, also um Mischungen zweier nicht oder nur begrenzt mischbarer flüssiger Phasen. Eine Phase liegt dabei als disperse Phase in Form von Tröpfchen vor, die von der zweiten, kontinuierlichen (kohärenten) Phase umhüllt wird. Um zu verhindern, dass sich die beiden Phasen wieder trennen, müssen Emulsionen mit Hilfe von Emulgatoren stabilisiert werden. Emulgatoren besitzen in ihrem Molekül sowohl eine hydrophile (polare) als auch eine lipophile (apolare) Gruppe, reduzieren dadurch die Oberflächenspannung und verhindern damit eine Trennung der Phasen.

Als hydrophile Komponente findet man u.a. Glycerin, Kohlenhydrate oder Ethylenglykole, als lipophile Anteile Fettsäuren oder Fettalkohole. Bei Öl-in-Wasser-Emulsionen (O/W) handelt es sich um feinverteilte Öltröpfchen in Wasser (Abb. 2) (Beispiel: Milch), während bei der Wasser-in-Öl-Emulsion (W/O) die wässrige Phase im Fett verteilt ist (Abb. 3) (Beispiel: Butter), wodurch die Zubereitung eine cremige Konsistenz erhält. Die Fettbestandteile von Pflegeprodukten sind häufig Fette,

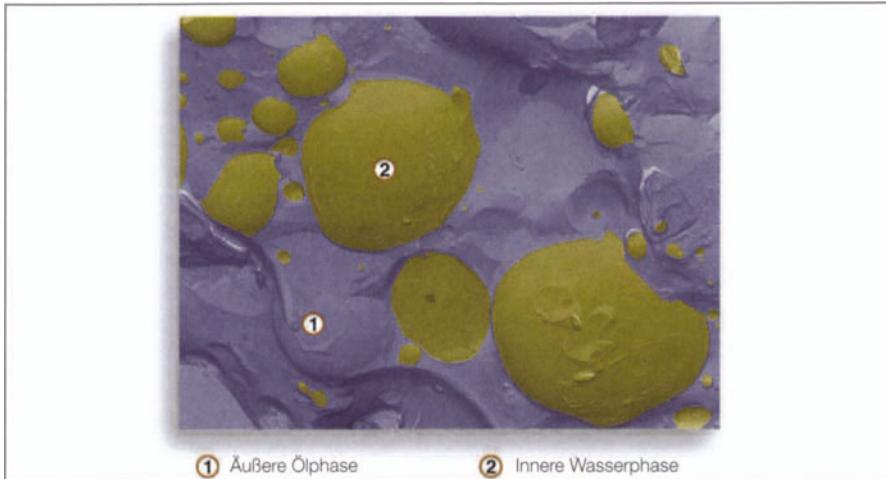


Abb. 2: Öl-in-Wasser-Emulsion (Rasterelektronenmikroskop); Öl-in-Wasser-Emulsionen besitzen eine innere lipophile Öl- und eine äußere hydrophile Wasserphase. Sie lassen sich leicht verteilen und ziehen schnell ein.

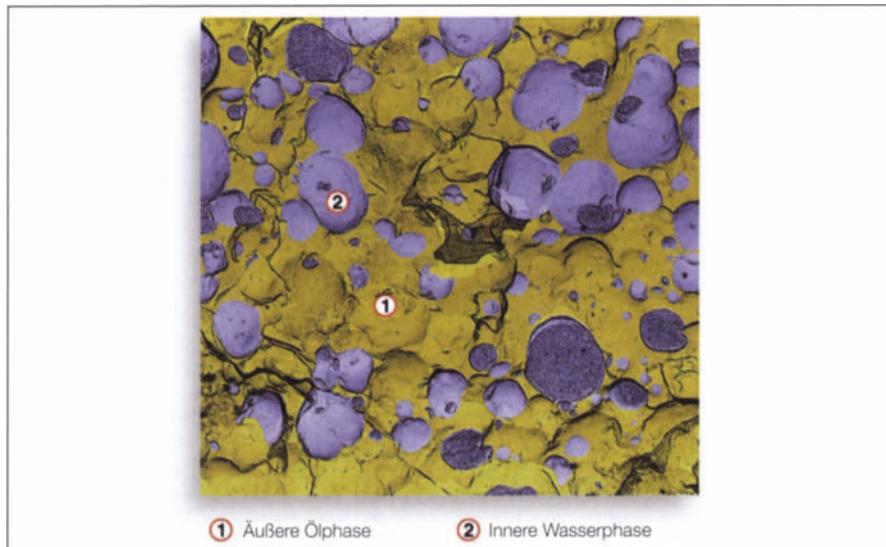


Abb. 3: Wasser-in-Öl-Emulsion (Rasterelektronenmikroskop), Wasser-in-Öl-Emulsionen besitzen eine innere hydrophile Wasser- und eine äußere lipophile Ölphase. Sie hinterlassen auf der Haut einen schützenden Fettfilm.

Abb.: Eucerin®, Beiersdorf

Abb.: Eucerin®, Beiersdorf

Produkttyp	Anteile (%, w/w)		
	Wasser	Fettgrundlage*	O/W-Emulgatoren
Pflegelotion	82	10	4
weiche Hautcreme	69	6	19
fettende Hautcreme	65	27	4,5

Tab. 1: Rezepturbeispiele für Hautpflegeprodukte

* z. B. Parafinöl, langkettige Fettalkohole

Öle oder Wachse (Vaseline, Parafinöl, pflanzliche Fette oder Öle, Silicon). Sie sind entscheidend für die Pflegeeigenschaften des Produkts. Hydrophile Inhaltstoffe sind vollentsalztes steriles Wasser und Feuchtigkeitsfaktoren wie Aminosäuren, Milchsäure oder Sorbit. Als spezielle Wirkstoffe werden z. B. Kamillenextrakte, Allantoin, Panthenol (zur Glättung und Feuchterhaltung der Haut) oder Vitamin E eingesetzt. Tabelle 1 gibt Beispiele für typische Rezepturen von Pflegepräparaten [6].

■ Produktauswahl für die Händepflege

Einer Grundregel zufolge sollte zur Pflege immer der Emulsionstyp verwendet werden, der dem hauteigenen Emulsionsmantel konträr ist (Tabelle 2). Das bedeutet, dass O/W-Emulsionen („Sommeremulsionen“) bei fettiger Haut sowie bevorzugt bei höherer Temperatur und Luftfeuchte angewandt werden sollen. Dagegen empfehlen sich Produkte auf W/O-Basis („Winteremulsionen“) für Personen mit trockener Haut, insbesondere auch bei kühleren Temperaturen und entsprechend niedriger Luftfeuchte.

Hauttyp	Hauteigener Emulsionsmantel	Pflegeprodukt
sebostatisch	O/W	W/O
normal	O/W	O/W
seborrhoisch	W/O	O/W

Tab. 2: Auswahl von Pflegeprodukten bei verschiedenen Hauttypen

■ Handpflege in Klinik und Praxis

Maßnahmen der Händehygiene können, wenn sie häufig praktiziert werden, die Haut belasten und führen dann nicht selten zu einem „schlechten“ Hautzustand (siehe oben) oder im weiteren zur Hautschädigung. Dabei werden Hände-Desinfektionsmittel als Einreibepräparate (auf der Basis alkoholischer Lösungen) in der Regel deutlich besser vertragen als Präparate, die beim Händewaschen angewandt werden. Chronische Irritationsdermatitiden sind bei Mitarbeitern in Einrichtungen des Gesundheitswesens ein ebenso häufiges wie in seiner Bedeutung unterschätztes

Problem von multifaktorieller Ätiologie, welche die Prävention außerordentlich erschwert. Im Einzelnen spielen folgende Faktoren eine Rolle:

- direkter Handkontakt mit irritativen Chemikalien (Reinigungs- und Desinfektionsmitteln, organische Lösemittel),
- häufiges Händewaschen mit heißem Wasser und alkalischen Reinigungsmitteln, unter Umständen unter Verwendung einer Handbürste, mit der zusätzlich Mikroläsionen gesetzt werden,
- Tragen von Handschuhen über längere Zeiträume mit zwangsläufiger Entstehung einer feuchten Kammer zwischen Epidermis und Handschuh,
- klimatische Einflüsse, vor allem durch kalte und trockene Witterung.

Irritative Hautveränderungen an den Händen beeinträchtigen nicht nur das Wohlbefinden, sondern führen auch zur Einschränkung der Arbeitsfähigkeit. Darüber hinaus sondern begünstigen sie die Kolonisierung der Haut mit nicht-residenten Mikroorganismen, beispielsweise *Staphylococcus aureus* oder gramnegativen Stäbchenbakterien, und tragen auf diese Weise zur Weiterverbreitung nosokomialer Erreger bei [3, 5]. Ein weiteres, sozusagen bidirektionales Problem ist die mögliche Verbreitung von durch Blut übertragenen Virusinfektionen durch nicht intakte Haut vom Patienten zum Personal und umgekehrt [7]. Andererseits stellt sich die Frage, ob die zweifellos als notwenig erachtete Hautpflege nicht den Effekt der Händedesinfektion mit alkoholischen Einreibepräparaten in Frage stellt. Schon 1982 wurde publiziert, dass bestimmte Pflegeprodukte die Wirksamkeit alkoholischer Hände-Desinfektionsmittel negativ beeinflussen können [13]. Bekannt ist auch, dass die Wirksamkeit kationischer Antiseptika, z. B. Chlorhexidin, durch anionische Emulgatoren in Pflegeprodukten eingeschränkt wird [14]. Ähnliches gilt für andere anionische Verbindungen in Pflegepräparaten (Feuchthaltesubstanzen, Surfactants) [2]. Auch Hautschutzprodukte können die Wirksamkeit von Alkohol oder Tensiden beeinträchtigen [12]. In Empfehlungen von Fachorganisationen wird immer wieder auf die Frage der Abstimmung von Desinfektionspräparaten und Pflegeprodukten hingewiesen. Die „Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology“ (APIC) empfiehlt, die Kompatibilität von Pflegeprodukt und Händeantiseptikum bereits zum Zeitpunkt der Produktauswahl in die Überlegungen mit einzubeziehen, gibt jedoch keine Hinweise zu einem Verfahren der Kompatibilitätsprüfung [1]. In Deutschland wird in der Richtlinie des Robert Koch-Instituts [11] darauf hingewiesen, dass Hautpflege im Bereich der Hände und Unterarme eine berufliche Verpflichtung darstellt. Im weiteren wird empfohlen, Pflegepräparate vorzugsweise in Arbeitspausen und nach Beendigung der Arbeit anzuwenden, sofern vom Hersteller nicht andere, auf entsprechenden wissenschaftlichen Daten basierende Empfehlungen gegeben werden. Derartige Angaben von den Herstellern der entsprechenden Produkte sind jedoch nicht allgemein üblich. Dies war mit ein Anlass für eine experimentelle Untersuchung zur Frage der Beeinflussung der hygienischen Händedesinfektion durch verschiedene Typen von Pflegepräparaten [8].

■ Wechselwirkungen zwischen Handpflegeprodukten und alkoholischen Hände-Desinfektionsmitteln

Mit Hilfe von Probandentests, wie in EN 1500 beschrieben [4], wurde die Interaktion zweier Pflegepräparate (O/W- und W/O-Emulsion) mit drei verschiedenen Desinfektionspräparaten, eines auf Basis von n-Propanol/Isopropanol/Mecetroniumetilsulfat (MES), zwei auf Basis von Ethanol (95 % bzw. 80 %, w/w), untersucht. Dazu wurden zunächst die desinfizierten Hände mit Pflegeprodukt behandelt, künstlich mit *E. coli* K 12 kontaminiert und unmittelbar danach erneut

Pflegeprodukt	Desinfektionsmittel auf Basis von		
	n-Propanol/ Isopropanol/MES	Ethanol 95 %	Ethanol 80 %
ohne	4,22	4,13	4,03
Pflege lotion (O/W)	4,38	4,00	3,76
Pflege balm (W/O)	4,43	4,14	3,83

Tab. 3: Keimreduktion (\log_{10}) durch alkoholische Hände-Desinfektionsmittel in Kombination mit Pflegeprodukten

* z. B. Parafinöl, langkettige Fettalkohole

desinfiziert. Zwischen den mittleren Reduktionsfaktoren nach Händedesinfektion ohne und mit vorhergehender Pflege konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden, ebenso wenig zeigten sich produktabhängige Differenzen zwischen den Reduktionsfaktoren (Tab. 3). Auch die mehrfache (dreimalige) Durchführung der Handpflege führte nicht zu einer Beeinträchtigung der nachfolgenden Händedesinfektion (Tab. 4).

Pflegeprodukt	Isopropanol (60%, v/v)	Desinfektionsmittel auf Basis von 80 % Ethanol
ohne	4,33	4,38
Pflege lotion (O/W)	nicht geprüft	4,21
Pflege balm (W/O)	nicht geprüft	4,38

Tab. 4: Keimreduktion (\log_{10}) durch alkoholische Hände-Desinfektionsmittel nach wiederholter (dreimaliger) Applikation von Pflegeprodukten

Offensichtlich führt also Handpflege nicht zwangsläufig zu einer Wirksamkeitsminderung alkoholischer Einreibepräparate. Dennoch sollte die „Kombinierbarkeit“ von Hände-Desinfektionsmitteln durch praxisnahe Modellversuche bestätigt werden, wozu die EN 1500 ein aussagefähiges, vergleichsweise einfach durchzuführendes und doch praxisnahe Verfahren darstellt.

■ Empfehlungen zur Handpflege

Für die Durchführung der Handpflege sprechen eine Reihe wichtiger Gründe:

- Kontinuierliche und konsequente Handpflege ist eine wirksame Maßnahme zur Prävention von toxisch-irritativen Hautschäden.
- Gepflegte Hände tragen zum subjektiven Wohlbefinden bei und verbessern die eigene Akzeptanz bei anderen.
- Handpflege leistet einen infektiologisch wichtigen und darüber hinaus kosten-nutzen-effektiven Beitrag zur Verhinderung einer Übertragung nosokomialer Erreger.
- Nur intakte Haut lässt sich auch wirksam desinfizieren, so dass Handpflege auch zum Schutz des Patienten vor nosokomialen Infektionen beiträgt.

Literatur

1. APIC Guideline Committee (1995) APIC guideline for handwashing and hand antisepsis in health-care settings. *Am J Infect Control*; 23: 251-269
2. Benson L, Leblanc D, Bush L, White J (1990) The effect of surfactant systems and moisturizing products on the residual activity of a chlorhexidine gluconate handwash using a pigskin substrate. *Infect Control Hosp Epidemiol*; 11: 67-70
3. Casewell M, Phillips I (1977) Hands as a route of transmission of *Klebsiella* species. *Br Med J*; 2: 1315-1317
4. EN 1500 (1997) Hygienische Händedesinfektion. Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 2/ Stufe 2)
5. Falk PS (1999) Infection control and the employee health service. In: Mayhall CG (Hrsg), Hospital epidemiology and infection control, 2. Aufl. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia; 1381-1386
6. Geiss HK (1996) Händereinigungs- und Desinfektionsmittel. In: Sander J (Hrsg), Händehygiene in der Medizin. JS Verlag, Ronnenberg, 37-49
7. Gerberding JL (1995) Management of occupational exposures to blood-borne viruses. *N Engl J Med*; 332: 444-451
8. Heeg P (2001) Does hand care ruin hand disinfection? *J Hosp Infect*; 48 (Suppl A): 37-39
9. Heinrich U (2001) Charakterisierung der Hauttypen und Hautpflegemittel. In: Korting HC, Sterry (Hrsg), Therapeutische Verfahren in der Dermatologie: Dermatika und Kosmetika. Blackwell, Berlin, 679-683
10. Heymann E (1994) Haut, Haar und Kosmetik: eine chemische Wechselwirkung. Hirzel, Stuttgart
11. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut. Händehygiene. *Bundesgesundheitsbl* 2000; 43: 230-233
12. Larson E, Anderson JK, Baxendale L, Bobo L (1993) Effects of a protective foam on scrubbing and gloving. *Am J Infect Control*; 21: 297-301
13. Schubert R (1982) Zur Kompatibilität von Hautpflegecremes mit Hautdesinfektionspräparaten. *Umweltmed*; 3: 56-58
14. Walsh B, Blakemore PH, Drabu YJ (1987) The effect of handcream on the antibacterial activity of chlorhexidine gluconate. *J Hosp Infect*; 9: 30-33

F.-A. PITTEM, A. KRAMER

■ Einführung

*Da fällt von des Altans Rand
ein Handschuh von schöner Hand*

heißt es in Schillers Ballade „Der Handschuh“ (1797). Was da von Fräulein Kunigundes Hand fiel, hat nur noch wenig gemeinsam mit dem, was wir heute als „Schutzhandschuh“ mit genormter Passgenauigkeit, Reißfestigkeit, Dehnbarkeit etc. bezeichnen.

Auf den ersten Blick stellen medizinische Schutzhandschuhe alles andere als ein hochwertiges Medizinprodukt unserer Zeit dar. Kaum jemand ist sich der Tatsache bewußt, wie schwierig es ist, einen Schutzhandschuh mit angenehmen Trageeigenschaften, einer Mindestreißkraft von 10,5 Newton und einer Wanddicke zwischen 0,17 und 0,25 mm herzustellen. Noch weniger ist uns aber bewußt, dass es gerade diese 0,17–0,25 mm sind, die als Barriere zwischen Therapeut und Patient über Leben und Krankheit, vielleicht sogar Tod, entscheiden können.

Der vorliegende Beitrag will über wesentliche Aspekte hinsichtlich Auswahl von und Umgang mit Schutzhandschuhen im Gesundheitswesen informieren. In zahlreichen Bereichen des Gesundheitswesens werden nicht nur medizinische Schutzhandschuhe angewendet, sondern auch Handschuhe, die z. B. vor Kontakt mit Reinigungs- und Desinfektionsmitteln oder Gefahrstoffen schützen sollen. Aufgrund der unterschiedlichen Anforderungen an diese Handschuhe erschien es nicht ratsam, ausschließlich über medizinische Schutzhandschuhe zu berichten.

■ Die Anfänge

Wie so oft in der Geschichte medizinischer Fortschritte begann auch die Entwicklung medizinischer Schutzhandschuhe eher „zufällig“: Wahrscheinlich war nicht William Halsted, der regelmäßig mit der Einführung chirurgischer Handschuhe in Verbindung gebracht wird, sondern der New Yorker Gynäkologe Thomas Gaillard

(1831–1903) der erste Humanmediziner, der dem OP-Personal das Tragen von Gummi-Handschuhen gestattete. Ziel war dabei zunächst keineswegs der Schutz des Patienten, sondern der Hautschutz vor der Reizwirkung der chemischen Lösungen, die für die Gerätgereinigung und -desinfektion verwendet wurden [33]. Aus demselben Grund fragte William Halsted 1889 bei der Goodyear Rubber Company nach Schutzhandschuhen für seine OP-Schwester und spätere Ehefrau, die unter allergischen Beschwerden nach Kontakt mit Reinigungsmitteln litt. Erst allmählich setzte sich die Erkenntnis durch, dass die Schutzhandschuhe nicht allein für den Personalschutz vor Chemikalien, sondern auch für den Schutz des Patienten vor der Kontamination mit Mikroorganismen geeignet sein könnten. Mit dieser Zielsetzung fand etwa um die Jahrhundertwende die Verwendung von Schutzhandschuhen ihren festen Platz im von Lister initiierten Konzept der Antisepsis.

Heute ist die Verwendung von Schutzhandschuhen neben der Händedesinfektion eine der wichtigsten Maßnahmen zur Infektionsprophylaxe im Gesundheitswesen und aus dem medizinischen Alltag nicht mehr wegzudenken. Dies gilt insbesondere auch im Blick auf die zunehmende Verbreitung antibiotikaresistenter Erreger, die durch Verwendung von Handschuhen eingeschränkt werden kann [34].

■ Gesetzliche Regelungen

Persönliche Schutzausrüstung

Medizinische Schutzhandschuhe sind Teil der persönlichen Schutzausrüstung (PSA), daher gilt grundsätzlich die „EG-Richtlinie zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten für persönliche Schutzausrüstungen“ (89/686/EWG) vom 21.12.1989, die mit der „Verordnung zum Gerätesicherheitsgesetz und zur Aufhebung von Vorschriften der Verordnung über besondere Arbeitsschutzanforderungen bei Arbeiten im Freien“ vom 10.6.1992 in deutsches Recht umgesetzt wurde. Die Übereinstimmung mit den geltenden europäischen Regelungen wird durch das CE-Kennzeichen, das auf jedem Teil der PSA bzw. dessen Verpackung angebracht sein muss, zum Ausdruck gebracht. Jedes Teil der PSA wird einer von 3 Kategorien zugeordnet und entsprechend geprüft, um die CE-Kennzeichnung führen zu dürfen.

Kategorie I umfasst die Teile der PSA, deren Wirksamkeit gegenüber geringfügigen Risiken vom Benutzer selbst beurteilt werden kann; hier reicht es, wenn der Hersteller selbst eine EG-Konformitätserklärung anhand der vorliegenden technischen Daten abgibt. Die höchsten Anforderungen werden an sog. komplexe PSA (= Kategorie III), die den Anwender vor tödlichen Gefahren und irreversiblen Gesundheitsschäden schützen sollen, gestellt. Für diese Produkte wird neben der herstellerseitigen Konformitätserklärung eine EG-Baumusterprüfung und ein von einer sog. benannten Stelle überprüftes Qualitätssicherungssystem gefordert. Alle PSA, die weder in Kategorie I noch in Kategorie III fallen, werden der sog. mittleren Kategorie II zugeordnet. Neben der herstellerseitigen Konformitätserklärung ist hier eine Baumusterprüfung des Produkts erforderlich, um das CE-Zeichen führen zu

dürfen. Die Mehrzahl medizinischer Schutzhandschuhe fällt in Kategorie I oder II; demzufolge sind neben dem CE-Zeichen die Jahreszahl der Herstellung, die Kennnummer der Prüfstelle und ggf. das entsprechende Piktogramm auf der Verpackung anzubringen.

Die wichtigsten Normen sind in Tab. 1 zusammengestellt:

Norm	Inhalt der Norm
EN 420	Allgemeine Anforderungen für Handschuhe
EN 374	Schutzhandschuhe gegen Chemikalien und Mikroorganismen
EN 388	Schutzhandschuhe gegen mechanische Risiken
EN 455	Medizinische Einmalhandschuhe
EN 455-1	Anforderungen und Prüfungen auf Dichtigkeit
EN 455-2	Anforderungen und Prüfungen der physikalischen Eigenschaften
EN 455-3	Prüfung der Biokompatibilität

Tab. 1: Europäische Normen für Schutzhandschuhe (Auswahl)

Eine detaillierte Darstellung sämtlicher durch o. g. Normen erhobenen Anforderungen würde den Rahmen dieses Beitrags sprengen, daher sollen nur einige ausgewählte Aspekte vorgestellt werden.

Schutzhandschuhe gegen Chemikalien und Mikroorganismen

Grundlegend ist in diesem Zusammenhang der Begriff **Penetration**: Gem. DIN/EN 374 Teil 1 wird hierunter die Bewegung einer Chemikalie oder eines Mikroorganismus durch poröses Material, Nähte, Nadellocher oder andere Mängel im Schutzhandschuh auf einer nicht-molekularen Ebene verstanden. Nach DIN/EN 374 Teil 2 wird die Penetration mit der Luft-Leck-Prüfung, bei der der Handschuh mit Luft aufgeblasen und unter Wasser auf Luftaustritt kontrolliert wird, geprüft (Abb. 1). Als weitere Prüfung wird die Wasser-Leck-Prüfung gefordert; hier werden 1000 ml Wasser in den Handschuh gegeben und für 2 min visuell der Austritt von Wassertröpfchen untersucht. Da gegenwärtig die Auffassung besteht, dass Handschuhe, die der Penetration mit den genannten Prüfverfahren widerstehen, auch gegenüber Mikroorganismen als dicht anzusehen sind (EN 374-1 Abs. 3.2), kommt diesen Prüfverfahren besondere Bedeutung zu.

Unter **Degradation** wird nach EN 374-1 die schädliche Veränderung des Schutzhandschuhmaterials in einer oder mehreren mechanischen Eigenschaften aufgrund des Kontakts mit einer Chemikalie verstanden. **Permeation** schließlich beschreibt einen Vorgang, bei dem sich eine Chemikalie auf molekularer Ebene durch das Handschuhmaterial bewegt. Die **Durchbruchszeit** kennzeichnet die Zeit, für die ein Handschuh gegenüber einer bestimmten Chemikalie als „dicht“ gilt.

Die Menge der Prüfchemikalie, die pro Zeit- und Flächeneinheit durch den Handschuh dringt, wird als **Permeationsrate** bezeichnet. Die mechanischen Schutzeigenschaften eines Handschuhs werden anhand der Parameter Abriebfestigkeit,



Abb. 1:
Mit der Luft-Leck-Prüfung
werden die Handschuhe
stichprobenweise auf
Perforationen getestet.

Abb: BSN medical

Schnittfestigkeit, Weiterreißfestigkeit und Stichfestigkeit in EN 388 definiert. Wegen der begrenzten Bedeutung dieser Parameter im Gesundheitswesen (z. B. in der Pathologie) soll hierauf nicht im Detail eingegangen werden.

Medizinische Handschuhe

„Medizinische Handschuhe“ werden im Gegensatz zu „Schutzhandschuhen gegen Chemikalien und Mikroorganismen“, auf die sich die Angaben der EN 374 beziehen, nach EN 455-1 nur mit einer Wasser-Leck-Prüfung untersucht; ein besonderer Grund ist hierfür nicht ersichtlich.

Für die **Dichtigkeit** medizinischer Schutzhandschuhe in der Wasser-Leck-Prüfung fordert die EN 455-1 eine sog. „annehbare Qualitätsgrenzlage“ (= „acceptable quality level“ = „AQL“) von 1,5. Dieser Wert wird häufig mit einer prozentualen Angabe verwechselt; es wird dann behauptet, in Europa dürfen bis zu 1,5 % der Handschuhe undicht sein. Dies ist jedoch nicht zutreffend, vielmehr bezeichnet der Begriff „AQL“ gem. ISO 2859-1.2 eine bestimmte Qualität, die anhand einer Stichprobe, deren Umfang sich am Chargenumfang orientiert und genau festgelegt ist, überprüft wird. Produziert ein Handschuhhersteller z. B. eine Charge mit 10.000 Handschuhen, so müssen für ein AQL von 1,5 von dieser Charge 80 Handschuhe geprüft werden. Von den 80 Handschuhen dürfen maximal 3 die Kriterien nicht erfüllen; bei 4 fehlerhaften Handschuhen, darf die gesamte Charge nicht mit dem

CE-Kennzeichen versehen werden. Unterstellt man die Repräsentativität der Stichprobe, so dürften theoretisch bei einem AQL von 1,5 und einer Chargengröße von 10.000 bis zu 3,75 % der Handschuhe fehlerhaft sein.

Neben der Dichtigkeit ist auch die **Reißkraft** medizinischer Schutzhandschuhe genau spezifiziert (EN 455-2). Um Alterungsprozesse zu berücksichtigen, werden nicht nur fabrikneue Handschuhe geprüft, sondern auch künstlich gealterte; die Handschuhe werden dafür vor der Reißkraftermittlung über 7 Tage in einem Ofen bei 70 (± 2) °C gelagert.

Deutsche Besonderheiten

Angesichts der Zunahme gemeldeter Berufskrankheiten-Verdachtsfälle im Zusammenhang mit der Anwendung medizinischer Schutzhandschuhe in den 90er Jahren hat das Bundesministerium für Arbeit und Soziales 1997 mit der TRGS (Technische Regel für Gefahrstoffe) 540 reagiert. Auf der Grundlage der Gefahrstoffverordnung ist diese TRGS rechtsverbindlich; werden die in ihr erhobenen Anforderungen durch einen Arbeitgeber nicht beachtet, kann dieser persönlich verantwortlich gemacht werden.

Konkret wird in der TRGS 540 Abs. 3.1(4) gefordert, dass gepuderte Latexhandschuhe durch puderfreie, allergenarme Latexhandschuhe oder andere geeignete Handschuhe zu ersetzen sind. In Abs. 4.4 (2) heißt es u. a. „Latexhandschuhe müssen puderfrei und allergenarm sein“.

Diese eindeutige Forderung seitens des Bundesministeriums hat inzwischen das Marktangebot medizinischer Schutzhandschuhe in Deutschland grundlegend verändert. Waren 1998 ungepuderte Latexhandschuhe noch die Ausnahme, so kann heute, nur 5 Jahre nach Inkrafttreten der TRGS 540, festgestellt werden, dass zahlreiche Krankenhäuser ausschließlich ungepuderte Latexhandschuhe bzw. latexfreie Handschuhe verwenden. Die gesteigerte Nachfrage hat nach anfänglichen Schwierigkeiten seitens der Hersteller inzwischen zu deutlichen Preissenkungen der ungepuderten Latexhandschuhe geführt.

Sofern Handschuhe zusätzlich mit dem Ziel des Patientenschutzes angewendet werden, sind sie als Medizinprodukte zu betrachten und unterliegen damit zusätzlich den Vorgaben des Medizinproduktegesetzes (MPG). Da z. B. der vom Chirurgen getragenen Operationshandschuh beide Ziele verfolgt (Personalschutz und Patientenschutz), sind hier im Prinzip auch beide Regelwerke anzuwenden; dies kann zwar theoretisch zu widersprüchlichen Anforderungen führen, de facto spielt es allerdings keine wesentliche Rolle.

Auch das Infektionsschutzgesetz hat Auswirkungen auf den Umgang mit Schutzhandschuhen, da es in §23 (2) eindeutig die Rolle des Robert Koch-Instituts und der dort angesiedelten Kommissionen regelt: „Beim Robert Koch-Institut wird eine Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention eingerichtet. (...) Die Kommission erstellt Empfehlungen zur Prävention nosokomialer Infektionen sowie zu betrieblich-organisatorischen und baulich-funktionellen Maßnahmen der Hygiene in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen.“ Die Empfehlungen der RKI-Kommission „Krankenhaushygiene und Infektionsprävention“

bewegen sich damit nicht mehr im abstrakten Raum akademischer Empfehlungen (deren Zahl bekanntlich Legion ist ...), sondern stellen einen aktiven Beitrag des RKIs zur Infektionsverhütung dar und können nicht einfach ignoriert werden. In der seitens der RKI-Kommission verabschiedeten Empfehlung „Händehygiene“ wird in Abs. 2.1 der Einsatz nicht-sterilisierter Schutzhandschuhe präzisiert; wegen der großen Bedeutung dieser Empfehlung, wird sie weiter unten („Anwendung von Handschuhen als Baustein der Händehygiene“) zitiert.

Für Arbeitgeber im Gesundheitswesen sind die Vorgaben der „Unfallverhütungsvorschrift Gesundheitsdienst“ der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege von besonderer haftungsrechtlicher Bedeutung. In der Fassung vom Oktober 1993 heißt es in §7 (3):

„Der Unternehmer hat den Beschäftigten (...)

1. dünnwandige und flüssigkeitsdichte Handschuhe, wenn die Hände mit Blut, Ausscheidungen, Eiter oder hautschädigenden Stoffen in Berührung kommen,
2. feste, flüssigkeitsdichte Handschuhe zum Desinfizieren und Reinigen benutzter Instrumente, Geräte und von Flächen (...)

zur Verfügung zu stellen“

In der 1998 aktualisierten Fassung der „Regeln für Sicherheit und Gesundheitsschutz für Laboratorien“, herausgegeben vom Bundesverband der Unfallkassen (München), heißt es unter 8.2: „Viele Gefahrstoffe können in das Handschuhmaterial hineindiffundieren. Die Schutzhandschuhe sind daher gemäß den Beständigkeitsangaben des Herstellers auszuwählen.“ Dies ist insbesondere für den Umgang mit Desinfektionsmitteln und Zytostatika von erheblicher Bedeutung. Leider wird im Gesundheitswesen häufig völlig undifferenziert mit Handschuhen umgegangen; so werden vielfach medizinische Schutzhandschuhe für Tätigkeiten (insb. im Labor!) verwendet, für die sie überhaupt nicht geeignet sind.

■ Materialien

Die nachfolgende Zusammenfassung der für die derzeit auf dem Markt erhältlichen Schutzhandschuhe verwendeten Materialien kann naturgemäß keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben. Seit sich der Trend, Alternativen zu Naturlatexprodukten zu schaffen, in den letzten Jahren deutlich verstärkt hat, werden in immer kürzerer Zeit Produkte aus neuartigen Materialien und Gemischen in den Handel gebracht. Allgemeingültige Aussagen, die den verschiedenen Handschuhmaterialien bestimmte Anwendungsbereiche eindeutig zuordnen, sind nur begrenzt möglich, da die endgültige Qualität nicht allein von der Materialauswahl, sondern auch von der Qualität des Verarbeitungsprozesses entscheidend abhängt. Dennoch bleibt festzuhalten, dass der aus dem natürlichen Milchsaft des Parakautschukbaumes *Hevea brasiliensis* gewonnene Naturkautschuk als Basis für Latexhandschuhe immer noch eine überragende Bedeutung besitzt.

Latex

Die Bedeutung der Latexhandschuhe ist im wesentlichen auf die hervorragenden Trageeigenschaften, Paßgenauigkeit, Reißfestigkeit und die vergleichsweise günstigen Produktionskosten zurückzuführen. Seit feststeht, dass nicht allein der Latexproteingehalt, sondern vor allem der Handschuhpuder für das Entstehen von Latexallergien verantwortlich ist und sich als Folge dieser Erkenntnis sowie der Verabschiedung der TRGS 540 in großen Teilen des Gesundheitswesens die Verwendung ungepuderter Handschuhe durchgesetzt hat, ist der Trend, generell nach Ersatzstoffen für Latexprodukte zu suchen, zumindest gegenwärtig gebremst. Um den Ursprung der Probleme, die im Zusammenhang mit dem Einsatz von Latexhandschuhen in den letzten Jahren entstanden sind, zu verstehen, muss auf die Veränderungen in der Produktionsweise von Latexhandschuhen kurz eingegangen werden.

Zur Herstellung elastischen Gummis aus der Latexmilch, wird diese mit zahlreichen Chemikalien versetzt. Hierbei kommen insb. Schwefel, der die Vernetzung der Kautschukmoleküle fördert, sowie sog. Beschleuniger zum Einsatz. Letztere kamen insb. in den 80er Jahren aus der Gruppe der Thiurame, wurden aber seit den 90er Jahren zunehmend durch Verbindungen aus den Gruppen der Benzothiazole, Carbamate oder Thioharnstoffe aufgrund bekanntgewordener dermatologischer Probleme ersetzt. Bei diesen Problemen handelte es sich vorwiegend um Typ IV-Allergien, deren Häufigkeit nach Ersatz der Thiurame in der Tat deutlich zurückging.

Da Latexhandschuhe durch Eintauchen (Abb. 2) fertiger Formen in die mit Zusätzen versehene Latexmilch hergestellt werden, besitzen sie keine Naht und be-



Abb. 2:
Beim Tauchen gerinnt der
Kautschuk und bildet auf der
Form einen dünnen Film,
den Rohhandschuh.

stehen sozusagen „aus einem Stück“. Die erforderlichen Eigenschaften wie Festigkeit, Formbeständigkeit und Elastizität werden nicht zuletzt durch den sog. Vulkansationsprozeß erzielt. Um das Abziehen der Handschuhe von den Formen sowie das spätere An- und Ablegen von den Händen zu erleichtern, wurden gerade in den 80er Jahren die Latexhandschuhe regelmäßig von innen gepudert. In der Entwicklung ungepudelter Latexhandschuhe führend war die London Int. Company, deren Muttergesellschaft, die London Rubber Company, auch die Pionierarbeit in der Herstellung von Gummiprodukten geleistet hat. Eine Grundvoraussetzung für die Produktion ungepudelter Handschuhe besteht darin, dass diese Handschuhe mit einer speziellen Innenbeschichtung versehen sind. Diese setzt wiederum ein wesentlich intensiveres Waschen (Abb. 3) der Handschuhe voraus, was in einer signifikanten Reduktion der Latexproteine resultiert.

Nach Einführung der TRGS 540 stieg der Bedarf nach ungepuderten Latexhandschuhen massiv an. Inzwischen bieten praktisch alle Latexhandschuhhersteller ungepuderte Latexhandschuhe in ihrem Sortiment an.

Neben dem Naturkautschuklatex werden vermehrt auch Produkte aus synthetisiertem Latex und Copolymeren für die Handschuhproduktion eingesetzt. Aus Latex lassen sich nach wie vor Handschuhe mit hervorragenden Trageeigenschaften und einer ausgezeichneten Widerstandsfähigkeit gegenüber Säuren, Basen, Salzlösungen herstellen. Gegenüber Lösungsmitteln und Ölen sind Latexhandschuhe dagegen weniger beständig; durch UV-Bestrahlung und Ozonexposition kann es zu Oxidationsprozessen und damit zu Veränderungen der Materialeigenschaften kommen.



Abb. 3:
Intensives Waschen im warmen Wasser löst Produktionshilfsstoffe und Allergieauslösende Latexproteine weitestgehend heraus.

Polyvinylchlorid (PVC)

Aus PVC lassen sich sehr preisgünstige Handschuhe herstellen; ihr Einsatz als medizinische Schutzhandschuhe kann aber nur begrenzt empfohlen werden. Ursache hierfür ist die mangelnde Reißfestigkeit; der von der EN 455-1 geforderte AQL von 1,5 wird nicht in jedem Fall erreicht. PVC-Handschuhe eignen sich daher allenfalls für einfache Tätigkeiten im Pflegebereich (z. B. Waschen der Patienten), für den Umgang mit Desinfektions- und Reinigungsmitteln (bedingt) sowie im Küchenbereich. Grundsätzlich ist zu bedenken, dass die Entsorgung von PVC nicht unproblematisch ist, weil bei der Verbrennung von PVC chlororganische Verbindungen entstehen. Aufgrund der mangelnden Feuchtigkeitsaufnahme durch PVC kann es bei längeren Tragezeiten zu erheblicher Schweißbildung auf der Haut kommen, was bei Tragezeiten > 1 h und entsprechend empfindlicher Haut bereits zu ersten Mazerationen führen kann.

Polyethylen (PE)

Durch Copolymerisation aus Ethylen und Metacrylat entsteht Polyethylen. PE-Handschuhe sind sehr preisgünstig und im Gegensatz zu PVC-Handschuhen gut umweltverträglich. Sie sind für übliche Lösungsmittel weitgehend undurchlässig, gegenüber Halogenverbindungen sowie aliphatischen und aromatischen Kohlenwasserstoffen dagegen recht empfindlich. Ähnlich den PVC-Handschuhen kann es auch unter PE-Handschuhen bei längeren Tragezeiten zu einer unangenehmen Schweißbildung kommen.

Da PE-Handschuhe durch Verschweißen zweier PE-Folien hergestellt werden, weisen sie eine Schweißnaht auf. Gerade im Bereich dieser Schweißnaht kommt es oftmals schon beim Anlegen der Handschuhe zu Rissen, weshalb sich PE-Handschuhe nicht für klinische Tätigkeiten mit einer höheren mechanischen Belastung oder in Risikobereichen eignen. Dagegen können sie in der Pflege sowie in Reinigungsdienst und Küchenbereich hervorragend eingesetzt werden.

Nitril

Die überwiegend ungepudert hergestellten Nitrilhandschuhe stellen eine hochwertige Alternative zu Latexhandschuhen dar und werden insb. für latexallergische Mitarbeiter im Gesundheitswesen empfohlen. Aus Nitril lassen sich Handschuhe mit hoher Paßgenauigkeit, befriedigendem Tragekomfort und beachtlicher Reißfestigkeit herstellen. Erhebliche Unterschiede gibt es allerdings hinsichtlich der dem Nitril zugesetzten Akzeleratoren; in einigen Fällen wurden Mercaptobenzothiazole, die für Typ IV-Allergien verantwortlich sein können, nachgewiesen [37]. Die ersten Nitrilhandschuhe zeichneten sich u. a. durch schlechte Anziehbarkeit, starke Schweißbildung während des Tragens und unangenehme Geruchsbildung auf der Haut nach dem Ablegen der Handschuhe aus. Aufgrund zahlreicher Qualitätsverbesserungen haben sich inzwischen die Anwendungsbereiche für Nitrilhandschuhe erheblich erweitert: So gibt es OP-Handschuhe, nicht-sterile Untersuchungshand-

schuhe und Handschuhe zur Mehrfachverwendung für Reinigungs- und Küchenarbeiten. Gerade hier sind sie besonders empfehlenswert, da sie gegenüber zahlreichen Chemikalien widerstandsfähig sind.

Neopren

Chloroprenkautschuk (=Neopren) wird zunehmend für die Herstellung latexfreier Handschuhe verwendet. Durch geeignete (aber auch sehr aufwendige!) Produktionsverfahren lassen sich hochwertige, paßgenaue und chemikalienbeständige Handschuhe herstellen. Derzeit werden sie vorwiegend im OP-Bereich sowie als wiederverwendbarer Handschuh für den Kontakt mit Chemikalien eingesetzt. Dehnbarkeit und Reißfestigkeit von Neoprenhandschuhen sind allerdings noch nicht mit den entsprechenden Eigenschaften von Latexhandschuhen vergleichbar.

Weitere Materialien

Für neuartige Materialien und Gemische zur Handschuhherstellung seien beispielhaft Styren-Butadien-Polymer und ein Polymer aus Styren, Ethylen und Butadien (Tactylon) genannt.

■ Dichtigkeit

Zweifellos ist die Dichtigkeit ein entscheidendes Qualitätsmerkmal von Schutzhandschuhen.

Obwohl für sterile medizinische Schutzhandschuhe der gleiche AQL wie für nicht-sterile Untersuchungshandschuhe gefordert wird, sind sterile Handschuhe gewöhnlich von höherer Qualität (PE-Folienhandschuhe hier ausgenommen!); die Perforationshäufigkeiten sind signifikant kleiner [38].

Dichtigkeit im klinischen Alltag

In einer umfangreichen Zusammenstellung über Studien zu Perforationshäufigkeiten chirurgischer Schutzhandschuhe berichtet Kralj über Perforationshäufigkeiten zwischen 4,6 % und 82,5 % (!) [21]. Die häufigsten Perforationen treten an der non-dominanten Hand auf (58–62 %), wobei insb. Zeigefinger und Daumen den größten Risiken ausgesetzt sind. Neben der Tragedauer spielt auch die mit den Handschuhen verrichtete Tätigkeit eine entscheidende Rolle im Blick auf die Perforationshäufigkeit. Die meisten Perforationen treten erwartungsgemäß in Orthopädie, Traumatologie, Kardiochirurgie und Gynäkologie auf. Die Häufigkeiten liegen hierbei überwiegend zwischen 20 und 30 %. Aber auch in Disziplinen wie HNO oder operative

Zahnheilkunde kommt es in bis zu 25 % zu Verletzungen des Handschuhs während des Tragens. Nach Angaben anderer Autoren können die Perforationshäufigkeiten in der Zahnmedizin je nach Art des Eingriffs, Typ der verwendeten Handschuhe und der Tragedauer sogar zwischen 20 % und 50 % schwanken [25, 27].

Auch aus der Ophthalmochirurgie werden häufige Handschuhperforationen berichtet; je nach Tätigkeit zwischen 11,4 % (Kataraktchirurgie, intraokulare Linsen-chirurgie) und 41,7 % (oculoplastische Eingriffe) [24].

Beim Nähen in konventioneller Technik wird eine Perforationshäufigkeit von ebenfalls 35 %, in no-touch-Technik von 11 % berichtet. Deutlich bessere Ergebnisse finden sich bei doppelt getragenen Handschuhen: Kralj beschreibt hier Häufigkeiten zwischen 0,5 und 11 % [21].

Insbesondere Eingriffe, die neben Geschicklichkeit ein hohes Maß an körperlicher Kraft erfordern, haben ein erhöhtes Perforationsrisiko. Für bestimmte Eingriffe, die erfahrungsgemäß mit einem hohen Verletzungsrisiko seitens des medizinischen Personals einhergehen, wurden inzwischen Hilfsmittel konstruiert. Beispielhaft seien hier spezielle Sets für die Versorgung der Episiotomiewunden in der Gynäkologie genannt.

Virusdichtigkeit medizinischer Schutzhandschuhe

Zu dieser Frage wurden in den letzten Jahren mehrere Studien mit stark divergierenden Ergebnissen publiziert. Marin et al. untersuchten z. B. die Durchlässigkeit insg. 19 verschiedener medizinischer Schutzhandschuhtypen für Adenovirus Typ II, Poliovirus Typ I und Vaccinia-virus [22]. Handschuhe aus synthetischem Latex, Neopren oder Vinyl waren überwiegend durchlässig für die Testviren, lediglich einige Latexhandschuhe boten einen zuverlässigen Schutz. Die geprüften Vinylhandschuhe erwiesen sich darüber hinaus als ausgesprochen zytotoxisch. Wenngleich die Studie eine ganze Reihe methodischer Fragen aufwirft, wird die Beobachtung, dass Vinylhandschuhe erheblich durchlässiger gegenüber Viren als Latexhandschuhe sind, von anderen Untersuchern gestützt. Korniewicz et al. berichten über eine Durchlässigkeit von 63 % für Vinyl- bzw. 7 % für Latexhandschuhe bei Versuchen mit dem Bakteriophagen FX174 [20]. Auch die Studie von Gerhard unterstreicht eine deutlich bessere Barrierefunktion von Latexhandschuhen gegenüber Bakteriophagen als von Handschuhen aus Vinyl oder Polyethylen [14].

Kampf und Lenk kamen zu dem Schluss, dass anstelle von Virusversuchen zur Ermittlung der Durchlässigkeit von Handschuhen ein einfacher Wasserhaltetest hinreichend gut korrespondierende Ergebnisse liefere [19]. Dies entspricht zwar der Auffassung, dass die Penetration (s.o.) mit der Durchlässigkeit von Mikroorganismen einschl. Viren korrespondiert, wirft aber die Frage auf, wie die oben zitierten Studien [14, 20, 22] zu beurteilen sind. Diese Untersucher hatten ebenfalls Markenfabrikate getestet, und es gibt keinen Grund anzunehmen, dass die von ihnen verwendeten Handschuhe im Wasserhaltetest Versagerquoten bis zu 63 % [20] aufgewiesen hätten. Möglicherweise handelt es sich dabei um laborbedingte Kontaminationen, die beim Umgang mit Viren besonders schwierig zu vermeiden sind und daher auch gegen ein Dichtigkeitsprüfmodell unter Verwendung von Viren oder Phagen sprechen.

Die Dichtigkeit von Latexhandschuhen gegenüber dem HI-Virus wurde bereits 1988 bestätigt [7].

„Double Gloving“

Es steht außer Zweifel, dass die Perforationshäufigkeiten doppelt getragener Handschuhe signifikant niedriger sind als die einzeln getragener Handschuhe [3, 9, 11, 35]. In einer amerikanischen Studie wurde eine Gesamtperforationshäufigkeit doppelt getragener Handschuhe von 14 % ermittelt, nur in 1,4 % der Fälle wurden jedoch beide Handschuhe verletzt [3]. Auch in der Literaturzusammenstellung von Kralj et al. findet sich eine Perforationshäufigkeit für alle Handschuhe von 18,2 % bei einzeln getragenen Handschuhen ($n = 18376$) und von 4,2 % bei doppelt getragenen Handschuhen ($n = 4980$) [21]. Dies führt zu der Empfehlung der Autoren, Handschuhe bei chirurgischen Eingriffen grundsätzlich doppelt zu tragen und regelmäßig auf Leckagen zu prüfen. Außerdem sollte nach ihrer Auffassung der äußere Handschuh nach ca. 30 min gewechselt werden.

Außer Zweifel steht, dass OP-Handschuhe bei invasiven Eingriffen mit hoher Verletzungsgefahr doppelt getragen werden sollten; diese Forderung wurde bereits 1992 vom deutschsprachigen Arbeitskreis für Krankenhausthygiene erhoben [8].

Perforationsindikatorhandschuhe

Bei besonders risikoreichen Eingriffen und Eingriffen mit erhöhter Perforationsgefahr, wie z. B. traumatologische Operationen an Patienten mit HIV- oder Hepatitis C-Infektion, sollten grundsätzlich zwei Paar Handschuhe übereinander getragen werden. Besonders empfehlenswert ist die Verwendung sog. Perforationsindikatorhandschuhe, bei denen es nach Leckage des äußeren Handschuhs rasch zu einer sichtbaren Verfärbung im Bereich der Perforationsstelle kommt [36]. Neben diesem Perforationsindikatorsystem der Firma Biogel gibt es auch die Möglichkeit, die Dichtigkeit während des Tragens durch ein elektronisches Testgerät zu überprüfen. Hier wird die Tatsache ausgenutzt, dass nach Eintauchen des perforierten Handschuhs in eine NaCl-Lösung durch Anlegen eines Stroms die Perforation erkannt werden kann [13]. Aufgrund des umständlichen Handlings (Eintauchen in einer NaCl-Lösung während der OP) konnte sich das System bislang aber nicht durchsetzen.

■ Desinfektion angelegter Schutzhandschuhe

In Ausnahmefällen können medizinische Einmalhandschuhe während des Tragens desinfiziert werden, allerdings sind dabei eine Reihe von Bedingungen zu beachten. Zwar kann grundsätzlich davon ausgegangen werden, dass ungepuderte

kontaminierte Latexhandschuhe effektiver zu desinfizieren sind als kontaminierte Hände, um ein solches Vorgehen empfehlen zu können, muss aber sichergestellt sein, dass die Dichtigkeit der Handschuhe erhalten bleibt [4, 23, 26, 29]. Dies erfordert umfangreiche Untersuchungen und muss für jeden Handschuhtyp und das jeweilige Desinfektionsmittel belegt sein, da es durchaus auch vereinzelte Berichte über mangelhafte Desinfektionsergebnisse gibt [2, 10].

Dennoch kann die Desinfektion der Handschuhe sinnvoll sein, um z. B. die Umgebungskontamination auf einer Intensivstation zu reduzieren. Auch für bestimmte klinische Tätigkeiten an verschiedenen Patienten, z. B. Blutabnahmen oder Blutzuckerbestimmungen, die gewöhnlich nacheinander bei mehreren Patienten durchgeführt werden, ohne dass es (im Regelfall) zu einem Kontakt mit infektiösem Material kommt, kann eine Handschuhdesinfektion erwogen werden. Andernfalls müsste man fordern, nach jeder Blutabnahme die Handschuhe abzulegen, die Hände zu desinfizieren und neue Handschuhe anzulegen, was offensichtlich völlig praxisfremd ist. Gerade aus diesem Grund wird in vielen Einrichtungen auf das Tragen von Handschuhen bei i. v. Blutabnahmen verzichtet, was allerdings aus Arbeitsschutzgründen strikt abzulehnen ist. Da für bestimmte Handschuhe belegt ist, dass ihre Desinfektion nicht zu einer Erhöhung der Perforationsrate führt, kann für die genannten Einzelfälle dieses Vorgehen empfohlen werden [6, 28, 30]. Vor einer generellen Empfehlung, Einmalhandschuhe zu desinfizieren, muss dagegen gewarnt werden. [31].

■ Probleme mit Schutzhandschuhen

Allergien und Unverträglichkeiten

Latexmilch enthält zahlreiche Proteine, von denen mindestens 5 als Allergene mit bekannter Primärstruktur identifiziert werden konnten [16]. Klinisch stehen die Typ I-Reaktion (=Allergie vom Soforttyp) und die Typ IV-Reaktion (=Allergie vom Spättyp) neben unspezifischen Reaktionen im Vordergrund. Die Soforttyp-Reaktion zeichnet sich durch allergische Beschwerden, die von Kontakturtikaria über stark juckende Quaddeln, Rhinitis allergica, Asthma bronchiale bis hin zum anaphylaktischen Schock reichen und gewöhnlich innerhalb von 5–30 min auftreten, aus. Ursache ist der Kontakt mit mindestens einem Latexprotein nach vorangegangener Sensibilisierung. Ein besonderes Risiko ist bei gepuderten Handschuhen dadurch gegeben, dass diese während des Produktionsprozesses gewöhnlich weniger gründlich gewaschen wurden und daher einen höheren Allergengehalt aufweisen als ungepuderte Handschuhe. Hinzu kommt, dass der Handschuhpuder als aerogenes Transportvehikel für das Latexallergen offenbar besonders geeignet ist; dies erklärt die akuten asthmatischen Reaktionen von Personal und Patient nach Anlegen gepudelter Latexhandschuhe, sofern eine Sensibilisierung stattgefunden hat. Heese et al berichteten 1996, dass etwa 10 % der Beschäftigten des Gesundheitswesens von einer Typ I-Allergie betroffen seien [16]. Andere Autoren berichten über Häufigkeiten zwischen 7 % [32] und 22 % [1].

Auch unter den Patienten ist es in den Jahren 1989 bis 1995 zu einer deutlichen Zunahme der Latex-Allergiker (Typ I) gekommen. Eine besondere Häufung findet sich unter Kindern mit Spina bifida; möglicherweise eine Folge der zahlreichen operativen Behandlungen im frühen Kindesalter. Problematisch ist in diesem Zusammenhang, dass Naturlatexprodukte nicht nur im Bereich des Gesundheitswesens, sondern auch im Alltag eine große Rolle spielen. Ob in Kinderschnullern, Luftballons, Radiergummis, Kondomen oder Wärmflaschen, dass Latexprotein begleitet uns in jedem Lebensabschnitt. Überdies ist bekannt, dass es Kreuzallergien zwischen Latexproteinen und zahlreichen Früchten (Ananas, Avocado, Banane, Feige, Kiwi, Mango, Melone, Papaya etc.) sowie beliebten Innenraumpflanzen, allen voran dem *Ficus benjamina*, gibt. Die generelle Forderung nach einer latexfreien Umwelt erscheint daher abwegig.

Mit dem Erscheinen der TRGS 540 im Dezember 1997 wurde erstmals die klare Forderung nach Ersatz gepudelter Latexhandschuhe durch ungepuderte Latexhandschuhe mit niedrigem Allergengehalt formuliert. Die Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (bgw) führte etwa zeitgleich eine breit angelegte Kampagne mit dem Ziel der Aufklärung über Ursachen und Präventionsmöglichkeiten der Latexallergie im Gesundheitswesen durch; in diesem Zusammenhang wurden die Allergengehalte verschiedener Handschuhe publiziert und verglichen [5]. Als Folge dieser Aktivitäten kann heute festgestellt werden, dass gepuderte Latexhandschuhe im Gesundheitswesen zunehmend durch ungepuderte bzw. latexfreie Handschuhe verdrängt werden. Nach aktuellen Angaben der BGW vom Nov. 2001 ist die Zahl der Verdachtsmeldungen auf Latexallergien von 1.262 im Jahr 1998 auf 600 im Jahr 2000 gesunken (<http://www.bgw-online.de/pressezentrum/pressearchiv/> siehe unter Dokument-Nr. 1035), was bereits jetzt ein herausragender Erfolg arbeitsmedizinischer Präventionspolitik ist.

Nicht unerwähnt bleiben darf die Typ IV-Allergie, die häufig allerdings nicht primär auf Latexproteine, sondern auf Zusatzstoffe wie Thiurame, Benzothiazole und Carbamate zurückzuführen ist.

Eine ausführliche Risikoabschätzung im Zusammenhang mit Latexhandschuhen ist auf den Internetseiten des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (<http://www.bfarm.de>) unter der Rubrik „Medizinprodukte“ zu finden. Zusammenfassend heißt es dort unter „Maßnahmen zur Risikominimierung“ (Stand Feb. 2002):

„Nach Auffassung des BfArM können die Risiken durch folgende Maßnahmen minimiert werden:

- Reduktion des Proteingehalts von medizinischen Handschuhen aus Naturkautschuklatex auf das technisch erreichbare Minimum (möglichst $\leq 30 \mu\text{g/g}$, gemessen mit der modifizierten Lowry-Methode)
- Ersatz gepudelter durch ungepuderte Handschuhe aus Naturkautschuklatex oder Handschuhe aus Alternativmaterialien
- Vermeidung von Thiuramen und Prüfung der Möglichkeit, auch andere allergene Hilfsstoffe zu reduzieren.“

Handschuhpuder

Gepuderte Handschuhe sind auf der Innenseite gepudert, um das An- und Ausziehen der Handschuhe zu erleichtern. Früher wurde zu diesem Zweck vor allem Talcum-

puder (hydratisiertes Magnesiumsilikat) verwendet, heute nahezu ausschließlich modifizierte Maisstärke. Alle Handschuhe (also auch die „ungepuderten“) sind auf der Außenseite gepudert, allerdings meist mit Calciumcarbonat in deutlich geringeren Mengen. Während ein „ungepuderter“ Handschuh gewöhnlich nicht mehr als 2 mg Puder enthält, finden sich auf und vor allem in einem „gepuderten“ Handschuh ca. 100–400 mg Puder (Angaben nach BfArM, siehe unter (<http://www.bfarm.de>)). Dabei gibt es keinen medizinischen Grund, auf innenseitig gepuderten Handschuhen zu bestehen.

Neben der Bedeutung des Handschuhpuders als aerogenes Transportvehikel für die Latexallergie begünstigt er durch eine Verschiebung des dermalen pH-Werts ins alkalische irritative Hautreaktionen [15]. Hinzu kommt das von zahlreichen Autoren beschriebene Auftreten von Pudergranulomen und Adhäsionen in der Abdominalchirurgie, das auf mangelhafte Entfernung von Handschuhpuder zurückgeführt werden konnte [12, 17, 18].

■ Anwendung von Handschuhen als Baustein der Händehygiene

Der Einsatz von Handschuhen wurde präzise und umfassend durch die Empfehlung der RKI-Kommission „Krankenhaushygiene und Infektionsprävention“ charakterisiert:

„Bei vorhersehbarem oder wahrscheinlichen Erregerkontakt sowie bei möglicher massiver Verunreinigung mit Körperausscheidungen, Sekreten und Exkreten sind Schutzhandschuhe anzulegen (Kategorie I B). Das betrifft z. B. die Pflege inkontinenter Patienten, das Waschen von MRSA-infizierten Patienten, den Umgang mit Beatmungsschläuchen, die Entleerung von Wasserfallen, endotracheales Absaugen, Tracheostomapflege, Entsorgung von Sekreten, Exkreten und Erbrochenem, Blutentnahmen, Entfernen von Drainagen, Verbänden u. a. mit Sekreten, Exkreten oder Faeces kontaminierten Materialien (z. B. Stoma).“ [31].

Angesichts der spezifischen Anwendungsprofile empfiehlt es sich, in Einrichtungen des Gesundheitswesens in Form eines „Handschuhplans“ festzulegen, welcher Handschuh für welchen Zweck angewendet werden soll. Grundsätzlich können folgende Anwendungsbereiche unterschieden werden:

Handschuhe für klinische Tätigkeiten

Sterile Handschuhe

Chirurgische Handschuhe

- Standard-OP-Handschuhe
- Mikrochirurgische Handschuhe
- Handschuhe mit Perforationsindikatorsystem

Untersuchungshandschuhe

- Paarweise (ambidextrose) Handschuhe
- Einzeln verpackte Handschuhe (z. B. Folienhandschuhe)

Unsterile Handschuhe

- für einfache Tätigkeiten (keine hohen Anforderungen an Tastvermögen oder Reißfestigkeit)
- Tätigkeiten mit hohen Anforderungen an Tastvermögen, mäßige Reißfestigkeit
- hohe Reißfestigkeit erforderlich (z. B. für Notfall und Rettung)
- schnittfeste Handschuhe (z. B. in der Pathologie oder bei manueller Aufbereitung von Instrumentarium mit Verletzungsgefahr wie Biopsiezangen)

Handschuhe für nicht-klinische Tätigkeiten

Sterile Handschuhe

- Laborarbeiten (z. B. Arzneimittelherstellung, Umgang mit Transplantaten)

Unsterile Handschuhe

- Umgang mit Zytostatika
- Umgang mit Desinfektions- und Reinigungsmitteln
- Umgang mit Lebensmitteln

Handschuheplan

Wenn Klarheit besteht, welche Handschuhe wirklich benötigt werden, kann unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte ein adäquates Sortiment zusammengestellt werden. Im „Handschuheplan“ sollten neben den Indikationen für das Tragen der jeweiligen Handschuhe die vielerorts zu beobachtenden Fehler im Umgang mit Schutzhandschuhen angesprochen werden. Dazu gehören insbesondere:

- Verwendung medizinischer Schutzhandschuhe bei Kontakt mit Reinigungs- und Desinfektionsmitteln oder Arbeiten in der Küche, obwohl hier Mehrweghandschuhe zu bevorzugen sind (⇒ weniger Latexkontakt, niedrigere Kosten!)
- Nicht sachgerechte Lagerung der Handschuhe, z. B. auf der Fensterbank oder im Rettungswagen (⇒ Materialveränderungen durch UV-Licht und Hitze!)
- Anziehen der Handschuhe, obwohl die Hände noch mit Rückständen des zuvor angewendeten alkoholischen Hände-Desinfektionsmittels feucht sind (⇒ Hautbelastung und Risiko der Materialveränderung!)
- Unterlassene Händedesinfektion nach Ablegen der Handschuhe, wenn Kontakt mit potentiell infektiösem Material bestand (⇒ sind die Handschuhe von außen kontaminiert, gelingt es nur selten, sie ohne Kontamination der Hände abzulegen!)
- Verwendung von OP-Handschuhen für aseptische Tätigkeiten, obwohl einfache sterile Untersuchungshandschuhe ausreichend sind (⇒ Kosten!)
- Verwendung paarweiser steriler Untersuchungshandschuhe, obwohl einzelne sterile Untersuchungshandschuhe, z. B. aus PE-Folien, ausreichen (⇒ Kosten!)

- Verwendung von gewöhnlichen Latex- oder Vinylhandschuhen in Rettungsdienst oder Aufnahme (⇒ wer im Rettungsdienst arbeitet, hat einen Anspruch auf hochwertige, besonders reißfeste Handschuhe!)
- Verwendung medizinischer Schutzhandschuhe im Umgang mit Zytostatika (⇒ mangelhafter Personalschutz)
- Mangelhafte Hautpflege (⇒ prädisponiert zu chronisch-ekzematösen Läsionen! Nach Rücksprache mit Arbeitsmediziner oder Dermatologen in Abhängigkeit vom Hauttyp Hautschutzpräparate und Pflegemittel anwenden!)
- Keine klare Festlegung bzgl. der Verwendung von Perforationsindikatorhandschuhen oder „double gloving“ bei Risikoeingriffen (⇒ mangelhafter Personalschutz!)

Der häufigste Fehler im Umgang mit medizinischen Schutzhandschuhen besteht nach wie vor im Verzicht auf den Handschuh in scheinbar „harmlosen“ Situationen. Hier ist insb. die intravenöse Blutabnahme zu nennen, die gerade in Lehrkrankenhäusern gewöhnlich von Studenten, Famulanten und Berufsanfängern durchgeführt wird. Die älteren Kolleginnen und Kollegen haben hierbei eine entscheidende Vorbildfunktion und werden dieser Rolle in keiner Weise gerecht, wenn sie nach schludrig ausgeführter Antiseptik der Punktionsstelle und flüchtiger Händedesinfektion ohne Handschuhe ans Werk gehen.

■ **Informationen**

Das Internet hat sich zu einer unerschöpflichen, aber auch extrem unübersichtlichen Datenquelle entwickelt. Deshalb haben wir einige Links auf nützliche Seiten zusammengestellt; da sich die Pfade bis hin zu einzelnen Dokumenten gelegentlich ändern, haben wir nur die eigentlichen Homepages und einige hilfreiche Stichworte angegeben, so dass auch bei leichten Veränderungen der Pfadstruktur eine rasche Orientierung für den Leser möglich ist.

Unter der Rubrik „Medizinprodukte“ findet sich auf der Seite des BfArM (<http://www.bfarm.de>) eine ausführliche Darstellung der Risiken von Latexprodukten. Die aktuellen RKI-Empfehlungen zur Händehygiene lassen sich von der Seite des RKI (<http://www.rki.de>) unter dem Button „Gesundheit und Krankheiten“ aus der Rubrik „Krankenhaushygiene“ herunterladen.

Über die Homepage der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene lassen sich die von ihr erarbeiteten Empfehlungen und Leitlinien einsehen (<http://www.dgkh.de>). Die aktuelle Unfallverhütungsvorschrift Gesundheitsdienst, die in keiner Einrichtung des Gesundheitswesens fehlen sollte, gibt es unter <http://www.bc-verlag.de/UVVen/103/1.HTM>. Über <http://www.praevention-online.de> lassen sich auch andere Unfallverhütungsvorschriften sowie Regeln, Grundsätze und Informationen der Berufsgenossenschaften laden (z. B. die Richtlinien für Laboratorien). Im Archiv der Berufsgenossenschaft Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (<http://www.bgw-online.de/pressezentrum/pressearchiv/index.jsp>) fin-

den sich regelmäßig Publikationen zur Problematik der Latexallergie. Besonders ergebnig ist die Suche auf der Homepage des Hauptverbands der Beruflichen Genossenschaften (<http://www.hvbg.de/>), wo sich zahlreiche Informationen zu Handschuhen über Links sowie die rechtlich verbindlichen „Vorschriften“ und die „Regeln“ als Umsetzungsbeispiele nachlesen lassen.

Auch die Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) stellt ihre Leitlinien, darunter das Papier „Anforderungen an Handschuhe zur Infektionsprophylaxe im Gesundheitswesen“, unter <http://www.awmf-online.de> ins Internet (siehe unter Leitlinien / Krankenhaushygiene).

Die gängigen Handschuhhersteller, auf deren Nennung hier aus naheliegenden Gründen verzichtet werden soll, haben in der Regel eigene Internetseiten, auf denen sich Detailinformationen zu einzelnen Produkten nachlesen lassen. Dies ist besonders wichtig, wenn für spezielle Anwendungsfälle Handschuhe gesucht werden, z. B. Schutzhandschuhe gegen bestimmte Chemikalien. Anhand der nach EN 374 bestimmten Durchbruchzeiten (s. o.) kann rasch festgestellt werden, welcher Handschuh für welchen Zweck besonders geeignet ist.

Zuletzt sei auf den „Bundesverband Handschutz e.V.“ verwiesen, der auf seiner Internetpräsentation <http://www.bvh.de/> ebenfalls zahlreiche Hinweise zur Auswahl der „richtigen“ Handschuhe gibt.

Alle Links wurden bei Redaktionsschluss überprüft, Änderungen sind natürlich nicht auszuschließen.

Literatur

1. Allmers H, Huber H, Kirchner B, Rolf-Heimsoth M und Baur X (1997) Expositionstestungen mit gepuderten Handschuhen bei 60 Latexallergikern aus dem Gesundheitswesen. *Dtsch. Med. Wschr.* 122: 1308-1312.
2. Bagg J, Jenkins S und Barker GR (1990) A laboratory assessment of the antimicrobial effectiveness of glove washing and re-use in dental practice. *J Hosp Infect* 15: 73-82.
3. Bennett B und Duff P (1991) The effect of double gloving on frequency of glove perforations. *Obstet Gynecol* 78: 1019-1022.
4. Best M und Kennedy ME (1992) Effectiveness of handwashing agents in eliminating *Staphylococcus aureus* from gloved hands. *J Appl Bacteriol* 73: 63-66.
5. bgw (1997) Latexallergien als Problem in Gesundheitsberufen. *Informationen für Beschäftigte im Gesundheitsdienst*.
6. Burke FJ und Wilson NH (1990) The incidence of undiagnosed punctures in non-sterile gloves. *Br Dent J* 168: 67-71.
7. Dalgleish AG (1988) Surgical gloves as a mechanical barrier against human immunodeficiency viruses. *Br J Surg* 171.
8. Deutschsprachiger Arbeitskreis für Krankenhaushygiene (Rudolph H und Werner HP) 1992. *Krankenhaushygiene - Hospital Hygiene*. mhp-Verlag, Wiesbaden
9. Dodds RD, Barker SG, Morgan NH, Donaldson DR und Thomas MH (1990) Self protection in surgery: the use of double gloves. *Br J Surg* 77: 219-220.
10. Doebbeling BN, Pfaller MA, Houston AK und Wenzel RP (1988) Removal of nosocomial pathogens from the contaminated glove. *Annals Int Med* 109: 394-398.
11. Duron JJ, Keilani K und Elian NG (1996) Efficacy of double gloving with a coloured inner pair for immediate detection of operative glove perforations. *Eur J Surg* 162: 941-944.
12. Ellis H (1990) The hazards of surgical glove dusting powders. *Surg, Gynecol & Obstet* 171: 521-527.
13. Fiala TGS, Wrightson DM und Yaremchuk MJ (1992) An electronic device for surgical glove testing. *Plastic Reconstruct Surg* 92: 1192-1194.
14. Gerhard GG (1989) Results of microbiological investigations on the permeability of procedure and surgical gloves. *Zbl Hyg* 188: 336.
15. Heese A (1997) Allergien gegen Latexhandschuhe - Studien zu Ursachen, Häufigkeiten und Risikofaktoren. *ecomed Verlagsgesellschaft Landsberg*
16. Heese A, Lacher U, Koch HU, Kubosch J, Ghane Y und Peters KP (1996) Aktuelles zum Thema Latex-Allergie. *Hautarzt* 47: 817-824.
17. Holmdahl L, Al-Jabreen M, Xia G und Risberg B (1994) The impact of starch-powdered gloves on the formation of adhesions in rats. *Eur J Surg* 160: 257-261.
18. Holmdahl L und Risberg B (1997) Adhesions: prevention and complications in general surgery. *Europ J Surg* 163: 169-174.
19. Kampf WD und Lenk V (1991) Untersuchungen zur Dichtigkeit von Einmalhandschuhen gegen Mikroorganismen. *Hyg Med* 16: 287-292.
20. Korniewitz DM (1990) Leakage of virus through used vinyl and latex examination gloves. *J Clin Microbiology* 28: 787.
21. Kralj N, Beie M und Hofmann F (1999) Chirurgische Handschuhe - Wie gut schützen sie vor Infektionen? *Gesundheitswesen* 61: 398-403.
22. Marin J, Dragas AZ und Maysar B (1991) Virus permeability for protective gloves used in medical practice. *Zbl Hyg* 191: 516-522.
23. Martin MV, Dunn HM, Field EA, Field JK, Hibbert SA, McGowan P und Wardle I (1988) A physical and microbiological evaluation of the reuse of non-sterile gloves. *Br Dent J* 165: 321-324.
24. Miller KM und Apt L (1993) Unsuspected glove perforation during ophthalmic surgery. *Arch Ophthalmol* 111: 186-193.
25. Morgan DJ und Adams D (1989) Permeability studies on protective gloves used in dental practice. *Br Dent J* 166: 11-13.
26. Newsom SW und Rowland C (1989) Application of the hygienic hand-disinfection test to the gloved hand. *J Hosp Infect* 14: 245-247.
27. Otis LL und Cottone JA (1989) Prevalence of perforations in disposable latex gloves during routine dental treatment. *JADA* 118: 321-324.
28. Pitten FA, Herdemann G und Kramer A (2000) The integrity of latex gloves in clinical dental practice. *Infection* 28: 388-392.

29. Pitten FA, Müller P, Heeg P und Kramer A (1999) Investigations on the efficacy of repeated disinfection of latex gloves during usage. *Zentralbl Hyg Umweltmed* 201: 555-562.
30. Pitten F-A, Herdemann G und Kramer A (2000) Sicherheit im Umgang mit Latex-Handschuhen: Experimentelle und klinische Beobachtungen. *Stomatol* 97: 37-41.
31. RKI Kommission „Krankenhaushygiene und Infektionsprävention“ (2000) Händehygiene. *Bundesgesundheitsbl* 43: 230-233.
32. Rueff F, Schöpf P, Huber R, Lang S, Kopfhammer W und Przybilla B (1999) Naturlatexallergie. *Deutsches Ärzteblatt* 96: 850-853.
33. Rutkow IM (1999) Moments in Surgical History: The Surgeon's Glove. *Arch Surgery* 134: 223.
34. Tenorio AR, Badri SM, Sahgal NB, Hota B, Matushek M, Hayden MK, Trenholme GM und Weinstein RA (2001) Effectiveness of gloves in the prevention of hand carriage of vancomycin-resistant Enterococcus species by health care workers after patient care. *Clin Infect Dis* 32: 826-829.
35. Thomas S, Agarwal M und Mehta G (2001) Intraoperative glove perforation – single versus double gloving in protection against skin contamination. *Postgrad Med J* 77: 458-460.
36. Wigmore SJ und Rainey JB (1994) Use of coloured undergloves to detect glove puncture. *Brit J Surg* 81: 1480.
37. Zimmermann C (1997) Handschuhe im medizinischen und pflegerischen Bereich. *Zentr Steril* 5: 195-206.
38. Zinner NL (1994) How safe are your gloves? *AORN* 59: 876-882.

D. PITTEL

Die Non-Compliance, d. h. das Nichtbeachten der Hygienevorschriften, stellt nach wie vor das Hauptproblem der Händehygiene im Gesundheitsbereich dar [1]. In diesem Kapitel werden die Indikationen für die Händehygiene bei der Patientenversorgung auf der Grundlage der unlängst überarbeiteten Richtlinien und weitere in der Literatur verwendete Definitionen besprochen. Dabei werden unterschiedliche Compliance-Niveaus und Risikofaktoren für die Non-Compliance sowie Verbesserungsmöglichkeiten diskutiert. Auch Strategien für ein erfolgreiches Propagieren einer besseren Händehygiene werden besprochen.

■ Definitionen

Die Begriffsabgrenzung ist eine notwendige Voraussetzung für ein klares Verständnis dieser Materie [2, 3]. *Händehygiene* ist ein übergeordneter Terminus, der sowohl das Händewaschen mit Wasser und normaler Seife, das Händewaschen mit Wasser und einem Antiseptikum, die hygienische Händedesinfektion durch Einreiben eines Antiseptikums als auch die chirurgische Händedesinfektion umfasst. Unter dem Begriff *Händewaschen* versteht man einen aktiven Vorgang, bei dem die Hände mit einfacher (nicht antibakteriell wirksamer) Seife und Wasser gewaschen werden. Die *antiseptische Händedesinfektion* bezeichnet entweder das Händewaschen mit einem Antiseptikum oder das Händedesinfizieren durch Einreiben mit einem Antiseptikum. Unter *hygienischem Händewaschen* wird die Tätigkeit des Händewaschens mit Wasser und Reinigungsmitteln, die einen antiseptischen Wirkstoff enthalten, verstanden.

Die *hygienische Händedesinfektion* bezeichnet das Einreiben eines Antiseptikums ohne Wasser in die gesamte Handoberfläche, um die Zahl der vorhandenen Keime zu reduzieren. Als *Händedekontamination* werden alle Vorgänge bezeichnet, bei denen die Zahl der Bakterien auf den Handoberflächen durch *hygienische Händedesinfektion* oder *hygienisches Händewaschen* reduziert wird. Unter einem *wasserfrei einsetzbaren Antiseptikum* versteht man ein Antiseptikum, das unverdünnt, also ohne zusätzliches Wasser verwendet wird. Unter *makroskopisch sichtbar verschmutzten Händen* wird verstanden, dass sich mit bloßem Auge sichtbarer Schmutz auf den

Handoberflächen befindet oder diese mit Körpersubstanzen (z. B. Blut, Stuhl, Urin) kontaminiert sind.

Indikationen bzw. Gelegenheiten für die Händehygiene bezeichnen Situationen, bei denen Maßnahmen zur Händehygiene empfohlen werden, ungeachtet dessen, ob diese dann tatsächlich durchgeführt werden oder nicht, und unabhängig davon, welches Reinigungsmittel verwendet wird.

■ Indikationen für die Händehygiene

Richtlinien für die Händehygiene im Gesundheitswesen wurden vor kurzem von einer Gruppe internationaler Experten [2] der Centers for Disease Control and Prevention (CDC), des Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), der Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), der Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC) und der Infectious Diseases Society of America (IDSA) entwickelt. Indikationen zur Händehygiene bei der Patientenversorgung sind in Tab. 1 aufgelistet; sie wurden entsprechend ihres Evidenzniveaus eingeordnet (siehe Fußnote zu Tab. 1).

Es gilt zu beachten, dass bei makroskopisch nicht sichtbar verschmutzten Händen die Anwendung eines Antiseptikums auf Alkoholbasis zum Einreiben für die routinemäßige Händehygiene in allen klinischen Situationen empfohlen wird (Empfehlungen der Kategorie IA)[2]. Nach den Richtlinien muss auf Pflegestationen, auf denen ein Antiseptikum auf Alkoholbasis ohne Wasser zur Verfügung steht, auch eine nicht antibakteriell wirksame Seife zur Anwendung bei makroskopisch sichtbar verschmutzten oder mit eiweißhaltigem Material kontaminierten Händen angeboten werden. Es ist jedoch nicht notwendig und kann für Beschäftigte im Gesundheitswesen sogar verwirrend sein, wenn auf derselben Pflegestation sowohl ein Antiseptikum auf Alkoholbasis ohne Wasser als auch eine antibakteriell wirksame Seife angeboten werden (Empfehlungen der Kategorie II). Obwohl wasserfreie Antiseptika meist zu bevorzugen sind, kann eine antiseptische Händedesinfektion mit einer antibakteriell wirksamen Seife in Situationen in Betracht gezogen werden, in denen zeitliche Beschränkungen keine Rolle spielen und ein einfacher Zugang zu Händehygieneeinrichtungen sichergestellt ist bzw. auch in den seltenen Fällen, in denen die Pflegekraft eine Unverträglichkeit gegenüber dem an der jeweiligen Institution verwendeten wasserfreien Antiseptikum entwickelt hat (Empfehlungen der Kategorie IB).

In der Literatur genannte Studien verwenden eine große Vielfalt von Definitionen für die Indikationen der Händehygiene [4–38]. In einigen Studien wurde „nach Patientenkontakt“ als der alleinige Zeitpunkt für die Bewertung der Händehygiene-Compliance genannt, wohingegen in anderen sowohl „vor und nach dem Patientenkontakt“ eine Bewertung erfolgte. Ein weiterer Gegenstand der Beobachtung waren die wechselseitigen Kontakte zwischen Patient und Personal. An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass in einigen Untersuchungen eine direkte Beobachtung des Personals vorgenommen wurde, wohingegen andere Surrogat-Marker für eine

A. Waschen Sie die Hände mit einer nicht antibakteriell wirksamen Seife und Wasser, wenn die Hände sichtbar verschmutzt oder mit eiweißhaltigen Körpersubstanzen kontaminiert sind. (IA)
B. Wenn die Hände nicht sichtbar verschmutzt sind, verwenden Sie für die routinemässige Dekontamination der Hände in allen anderen klinischen Situationen, die unter Punkt C bis K untenstehend beschrieben sind, eine Antiseptikum auf Alkoholbasis ohne Wasser. (IA) (siehe auch Text)
C. Dekontaminieren Sie die Hände nach Kontakt mit der intakten Haut eines Patienten (wie z. B. beim Pulsfühlen oder Blutdruckmessen, oder auch beim Heben eines Patienten). (IB)
D. Dekontaminieren Sie die Hände nach Kontakt mit Körperflüssigkeiten oder -ausscheidungen, Schleimhäuten, nicht intakter Haut oder Wundverbänden, wenn die Hände nicht sichtbar verschmutzt sind. (IA)
E. Dekontaminieren Sie die Hände, wenn Sie bei der Patientenversorgung von einem kontaminierten Körperbereich zu einem nicht kontaminierten Bereich wechseln. (II)
F. Dekontaminieren Sie die Hände nach Kontakt mit leblosen Objekten (einschließlich medizinischen Ausrüstungsgegenständen) in der unmittelbaren Umgebung des Patienten. (II)
G. Dekontaminieren Sie die Hände vor der Versorgung von Patienten mit Neutropenie oder anderen Formen der schweren Immunsuppression. (II)
H. Dekontaminieren Sie die Hände vor dem Anziehen von sterilen Handschuhen beim Legen eines zentralvenösen Katheters. (IB)
I. Dekontaminieren Sie die Hände vor dem Legen eines Blasenverweilkatheters oder sonstiger invasiver Instrumente, die keinen operativen Eingriff erfordern. (IB)
J. Dekontaminieren Sie die Hände nach dem Ausziehen der Handschuhe. (IB)
K. Um das Einhalten der Empfehlungen zur Händehygiene beim Personal zu verbessern, die auf Stationen oder in Situationen mit zu erwartender hoher Arbeitsbelastung und hohem Pflegeaufwand arbeiten, sollte ein Antiseptikum auf Alkoholbasis ohne Wasser am Eingang des Krankenzimmers oder neben dem Krankenbett, an anderer geeigneter Stelle sowie in transportablen Einzelflaschen in Taschengröße zur Verfügung gestellt werden. (IA)

Tab. 1: Indikationen für das Händewaschen und die antiseptische Händedesinfektion⁽¹⁾

Das CDC/HICPAC-System für die Kategorisierung der Empfehlungen ist wie folgt aufgebaut:

Kategorie IA. Sehr empfohlen für die Umsetzung und stark unterstützt durch gut aufgebaute experimentelle, klinische und epidemiologische Untersuchungen.

Kategorie IB. Sehr empfohlen für die Umsetzung und unterstützt durch einige experimentelle, klinische oder epidemiologische Untersuchungen und eine starke theoretische Rationale.

Kategorie IC. Erforderlich für die Umsetzung, wie durch bundesstaatliche oder staatliche Regelungen oder Standards gefordert.

Kategorie II. Vorgeschlagen für die Umsetzung und gestützt durch Hinweise aus klinischen oder epidemiologischen Untersuchungen oder eine theoretische Rationale.

Keine Empfehlung, d. h. nicht geklärte Situation. Praktiken, für die keine hinreichenden Nachweise bzw. kein Konsens bezüglich der Wirksamkeit vorliegen.

⁽¹⁾ adaptiert nach den Richtlinien für die Händehygiene im Gesundheitswesen, entwickelt von den Centers for Disease Control and Prevention (CDC), dem Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), der Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), der Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC) und der Infectious Diseases Society of America (IDSA). [2]

mögliche händehygienische Maßnahme ermittelten. Außerdem ist anzumerken, dass die meisten Studien zwar die Händehygiene-Compliance als wichtigste Outcome-Grösse heranzogen, einige diese aber lediglich im Rahmen breiter angelegter Untersuchungen beurteilten. In einigen Studien wurde die Compliance mittels direkter Beobachtung und je nach Art der Patientenversorgung beurteilt.

In einer Genfer Studie (Tab. 2), war die Compliance nach erfolgtem Kontakt mit Körperflüssigkeit (69 %) erheblich höher als vor der Pflege eines intravasalen Zugangs (39 %) oder vor der Durchführung der Atemwegspflege (18 %). Die Compliance lag im Durchschnitt nur bei 11 %, wenn zwischen reinen und unreinen Körperbereichen beim selben Patienten gewechselt wurde [8]. Dies bestätigt, wie schon zuvor von anderer Seite richtig erkannt, dass das Personal die Vorschriften der Händehygiene tendenziell eher nach als vor der Patientenversorgung beachtet.

Die Indikationen und Bewertungen der Gelegenheiten für händehygienische Maßnahmen variieren in der Literatur ganz erheblich, was den Vergleich zwischen Studien häufig schwierig, wenn nicht sogar unmöglich macht. Obgleich diejenigen Maßnahmen zur Anwendung empfohlen werden, die dem Konsens der Experten entsprechen, muss in Abhängigkeit der untersuchten Population und den für die Beobachtung eingesetzten Ressourcen häufig eine Anpassung erfolgen.

Art der Patientenversorgung	Zahl der Gelegenheiten für die Händehygiene	Compliance (%)
Nach dem Patientenkontakt	1.049 (37 %)	48 %
Wechsel zwischen kontaminierten und sauberen Körperbereichen	98 (3,4 %)	11 %
Nach dem Kontakt mit Körperflüssigkeit	109 (3,8 %)	63 %
Vor der Pflege intravasaler Zugänge ⁽¹⁾	202 (7,1 %)	39 %
Nach der Pflege intravasaler Zugänge	206 ⁽²⁾ (7,3 %)	49 %
Vor der Wundversorgung	59 (2,1 %)	52 %
Nach der Wundversorgung	67 ⁽²⁾ (2,3 %)	58 %
Vor der Atemwegsversorgung	37 (1,3 %)	18 %
Nach der Atemwegsversorgung	39 ⁽²⁾ (1,4 %)	46 %
Vor der Harnwegsversorgung	10 (0,4 %)	33 %
Nach der Harnwegsversorgung	14 ⁽²⁾ (0,8 %)	43 %
Zubereitung eines Arzneimittels	726 (26 %)	51 %
Sonstiges	218 (7,7 %)	52 %
Gesamt	2.834 (100 %)	48 %

Tab. 2: Händehygiene-Compliance und Art der Pflegeleistung

⁽¹⁾ unter Pflege eines intravasalen Zugangs wird eine Injektion in einen intravenös/arteriell gelegten Kathether verstanden, bzw. die hygienische Wundpflege um einen solchen Zugang verstanden

⁽²⁾ da nicht immer beurteilt werden konnte, ob die Hände unmittelbar vor Beginn der Beobachtung gewaschen oder dekontaminiert worden waren, wurde nur über diejenigen Gelegenheiten berichtet, für die eine Händehygiene ermittelt werden konnte, so dass eine unterschiedliche Zahl von Beobachtungen für Gelegenheiten vor und nach einem Patientenkontakt angegeben wird.

(Adaptiert nach Literaturhinweis 8)

Dabei ist es auch wichtig, zu erwähnen, dass nicht alle von Expertenausschüssen vorgeschlagenen Indikationen für händehygienische Maßnahmen auf einer Evidenzbasierten Dokumentation basieren [2, 3, 39]. Was die Methodik der Untersuchung angeht, stellt die direkte Beobachtung des Personals während der routinemässigen Patientenversorgung die bevorzugte Vorgehensweise dar.

■ **Definitionen und Compliance-Niveaus**

Die Bewertung der Einhaltung von Empfehlungen für händehygienische Maßnahmen hängt im wesentlichen von der Definition von Compliance ab. Wie bereits an früherer Stelle diskutiert, verwendeten sowohl Anwendungs- als auch Beobachtungsstudien in der Literatur verschiedene Kriterien für die Bewertung von Gelegenheiten zur Händehygiene während der Patientenversorgung [1, 4–38]. Demnach erscheint es offensichtlich, dass der Vergleich von Compliance-Niveaus zwischen Untersuchungen, die unterschiedliche Definitionen zugrunde legten, schwierig, wenn nicht gar unmöglich ist. Dennoch wurden die Compliance-Niveaus der verschiedenen Untersuchungen verglichen und werden sicher auch in Zukunft verglichen werden. Wir empfehlen eine sorgfältige Überprüfung der zugrundegelegten Definitionen, bevor Vergleiche dieser Art vorgenommen werden.

Gelegenheiten für händehygienische Maßnahmen stellen sämtlich Situationen dar, in denen diese nach den Richtlinien indiziert sind (siehe oben und Literaturhinweis 2). Die Händehygiene-Compliance wird definiert als entweder Händewaschen mit Wasser bzw. einfacher Seife oder als hygienische Händedesinfektion. Das Verlassen des Krankenzimmers nach der Patientenversorgung ohne erfolgte Händehygiene sollte als Non-Compliance eingestuft werden [8]. Das Nichtwechseln von Handschuhen nach dem Patientenkontakt oder zwischen der Versorgung von unreinen und reinen Körperbereichen bei demselben Patienten wird als Non-Compliance gewertet [2, 8].

In der Literatur genannte Studien haben wiederholt dokumentiert, dass die Bedeutung der Händehygiene von den Beschäftigten im Gesundheitswesen nicht ausreichend erkannt wird [15, 16, 40–42] und die Compliance mit den empfohlenen Praktiken inakzeptabel gering ist [1, 4–38]. Die durchschnittliche Befolgung der Empfehlungen zur Händehygiene wird in der Regel auf unter 50 % geschätzt, variiert jedoch zwischen verschiedenen Pflegebereichen, zwischen den verschiedenen Berufsgruppen und den unterschiedlichen Arbeitsbedingungen (Abb. 1). Wie aus Tab. 3 hervorgeht, war die Compliance von Studie zu Studie ganz unterschiedlich, aber auch innerhalb einer Klinik [4–38] gab es Schwankungen mit einer Varianzbreite von 29 % bis 67 % für normale Bettenstationen bzw. bei Gesamtbetrachtung aller Krankenhausstationen zusammen. Die Gesamt-Compliance lag für auf Intensivstationen durchgeführte Studien im Durchschnitt bei 38 % mit Extremwerten von 5 % bis 81 % [6, 8, 11–20]. Bei einer speziellen Bewertung der Compliance auf internistischen Intensivstationen lagen die Durchschnittswerte bei 31 % [12, 21–26] und für chirurgische Intensivstationen bei 28 % [21, 26–28]. Die Gesamt-Compli-

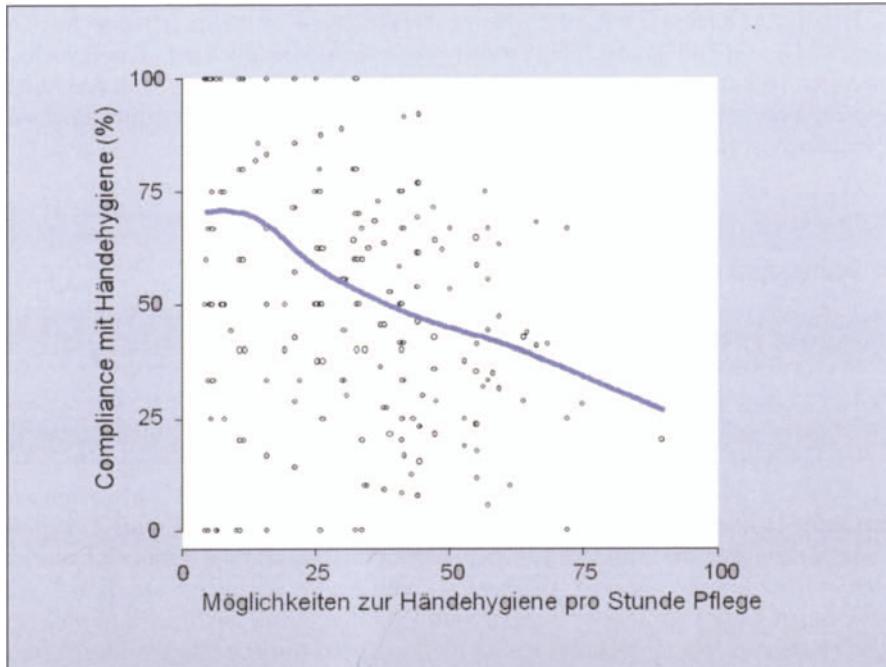


Abb. 1: Zusammenhang zwischen der Zahl der Gelegenheiten für die Händehygiene und der Compliance für das ganze Klinikum. Universitätskliniken Genf, 1994. Die Händehygiene-Compliance ist eingetragen in Gegenüberstellung mit der Zahl der Gelegenheiten pro Stunde der Patientenversorgung für 293 Beobachtungsphasen von jeweils 20 Minuten. Die Linie stellt die nicht-parametrische Regressionskurve dar. Reproduziert mit Erlaubnis der Autoren des Literaturhinweises 8.

ance war auf pädiatrischen Stationen mit circa 40 % tendenziell höher, wobei ausgeprägte Unterschiede zwischen Stationen mit Schwerkranken und Normalstationen festzustellen waren (Tab. 3).

In verschiedenen Beobachtungsstudien wuschen die Beschäftigten ihre Hände im Durchschnitt zwischen 5 mal bis hin zu 30 mal pro Schicht [2, 43–48]. Einige Schwestern waschen ihre Hände möglicherweise sogar bis zu 100 mal pro Schicht [45]. Eine klinikweite Überwachung der Händehygienepraktiken ergab, dass die durchschnittliche Zahl von Gelegenheiten unter den Klinikstationen erheblich variiert. Zum Beispiel hatten Schwestern auf pädiatrischen Abteilungen durchschnittlich 8 Gelegenheiten für händehygienische Maßnahmen pro Stunde im Vergleich zu durchschnittlich 20 bei Schwestern auf Intensivstationen (Abb. 2). Wie sich zeigte, variierte das Compliance-Niveau je nach Zahl der Gelegenheiten pro Stunde in der Patientenversorgung ganz erheblich [8, 49].

Es ist nicht nur das durchschnittliche Compliance-Niveau in Bezug auf die Befol- gung der Empfehlungen zur Händehygiene niedrig, sondern auch die darauf ver- wendete Zeit ist in der Regel unzureichend. Die Dauer des Händewaschens variierte zwischen ein paar Sekunden bis hin zu über 60 Sekunden wobei in Beobachtungs- studien ein Durchschnitt von nur 4,7 s bis zu 24 s ermittelt wurde [2, 5, 6, 14, 30, 33,

Klinikbedingungen	Jahr	Vor/ Nach Kontakt	Compliance	Lit.
Alle Stationen / normale Bettenstationen				
Alle Stationen	1983	N	45 %	4
Alle Stationen	1994	N	32 %	5
Stationen	1994	N	29 %	6
Alle Stationen	1998	N	30 %	7
Alle Klinikstationen	1999	V / N	48 %	8
Alle Klinikstationen	2000	V / N	67 %	9
Internistische Stationen	2000	N	60 %	10
Intensivstationen allgemein/gemischt				
Intensivstation	1981	N	16 %	11
Intensivstation	1981	N	41 %	12
Intensivstation	1986	N	63 %	13
Intensivstation	1990	N	32 %	14
Intensivstation	1990	N	81 %	15
Intensivstation	1990	Keine Ang.	22 %	16
Intensivstation	1992	Keine Ang.	40 %	17
Intensivstationen	1993	N	40 %	18
Onkologische Intensivstation	1995	N	56 %	19
Intensivstation	1995	Keine Ang.	5 %	20
Intensivstationen	1994	N	30 %	6
Intensivstation	1999	V / N	36 %	8
Internistische Intensivstationen (M-ITS)				
M-ITS	1981	N	28 %	12
M-ITS	1986	N	76 %	21
M-ITS	1989	V / N	14 %/28 %*	22
M-ITS	1989	V / N	26 %/23 %*	22
M-ITS	1996	N	41 %	23
M-ITS	1999	V / N	12 %/55 %*	24
M-ITS	2000	N	42 %	25
M-ITS	2000	V / N	10 %/22 %*	26
Chirurgische Intensivstationen (C-ITS)				
C-ITS	1986	N	51 %	21
C-ITS	1991	N	51 %	27
C-ITS	1994	N	22 %	28
CT/CU	2000	V / N	4 %/13 %*	26

Tab. 3: Händehygiene-Compliance unter verschiedenen Klinikbedingungen, 1981–2000

Tab. 3: Fortsetzung

Klinikbedingungen	Jahr	Vor/ Nach Kontakt	Compliance	Lit.
Pädiatrische Stationen, einschliessl. Intensivstationen (P-ITS)				
P-ITS	1987	N	31 %	29
N-ITS	1989	V / N	50 %/75 %*	30
Pädiatr. Ambulanz	1991	V	49 %	31
Nursery & N-ITS	1991	V / N**	28 %	32
N-ITS/sonstige	1992	N	29 %	33
N-ITS	1994	N	62 %	34
P-ITS	1996	V / N	12 %/11 %*	35
Pädiatrische Stationen	1998	V / N	52 %/49 %*	36
Notaufnahme				
Reanimation	1994	N	32 %	37
Notaufnahme	1996	N	54 %	38

ITS = Intensivstation; C-ITS = Chirurgische Intensivstation; M-ITS = internistische Intensivstation; P-ITS = pädiatrische Intensivstation; N-ITS = neonatologische Intensivstation; CT/CU = Herzthorax-Intensivstation

* Prozentuale Compliance vor/nach Patientenkontakt; ** Nach Kontakt mit unbelebten Objekten
keine Ang. = nichts näheres dazu bekannt

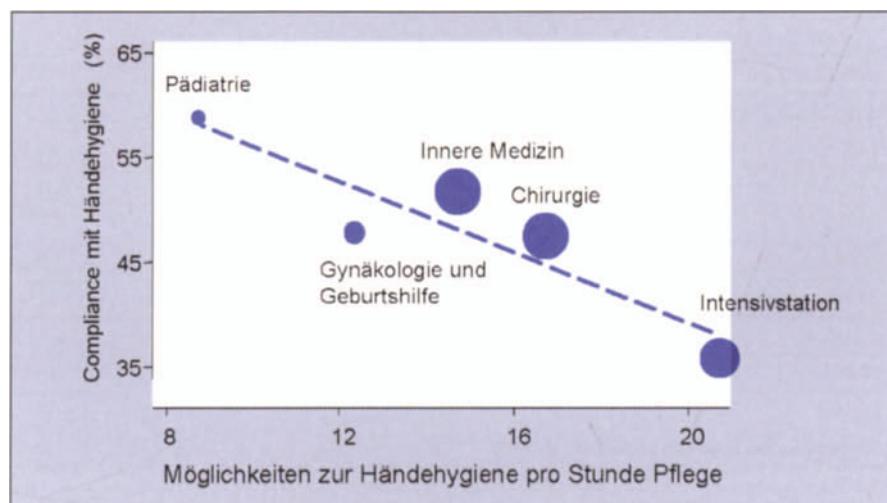


Abb. 2: Der Zusammenhang zwischen Gelegenheiten für die Händehygiene und der Compliance der verschiedenen Krankenhausstationen, Universitätskliniken Genf, 1994. Die durchschnittliche Compliance wird angegeben für das Händewaschen und die Händedesinfektion. Die Grösse des Symbols ist proportional zur Zahl der Gelegenheiten, die auf den verschiedenen Stationen beobachtet werden. Nach Literaturhinweis 49.

37, 41, 46, 50–54]. Wiederholt wurde davon berichtet, dass die für das Händewaschen aufgewendete Zeit zu kurz ist. Neben dem viel zu kurzen Händewaschen wird häufig versäumt, alle Handoberflächen und auch die Fingerzwischenräume mitzuwaschen [43].

■ Faktoren im Zusammenhang mit einer schlechten Compliance

Faktoren, die die Händehygiene beeinflussen können, sind in epidemiologischen Studien erkannte Risikofaktoren für eine Non-Compliance ebenso wie Gründe, die von den Beschäftigten genannt werden, warum sie die Empfehlungen für die Händehygiene nicht befolgen können/wollen.

Die Risikofaktoren für eine geringe Beachtung des Händehygieneplans wurden objektiv in verschiedenen Beobachtungsstudien bzw. im Rahmen von Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bestimmt [1, 8, 15, 22, 44, 55–58]. Dabei wurde festgestellt, dass die Zugehörigkeit zur Berufsgruppe der Ärzte bzw. Schwesternhelferinnen im Gegensatz zur Gruppe der Krankenschwestern häufig mit einer geringeren Beachtung der Händehygiene assoziiert ist. Tab. 4 listet die wichtigsten Faktoren auf, die zum schlechten Händehygieneverhalten beitragen [1, 59, 60].

In der größten bislang durchgeführten Untersuchung [8] ermittelten wir Prädiktoren für eine schlechte Compliance mit empfohlenen Händehygienepraktiken während der routinemäßigen Patientenversorgung im gesamten Klinikum. Prädiktor-Variablen waren Berufsgruppenzugehörigkeit, Stationstyp, Tageszeit, Werktag bzw. Wochenende sowie Art und Intensität der Versorgung, definiert als Zahl der Gelegenheiten für die Händehygiene pro in der Patientenversorgung aufgewandten Arbeitsstunde (Abb. 3). Insgesamt wurden 2.834 Gelegenheiten für die Händehygiene über einen zweiwöchigen Zeitraum ermittelt. Die Compliance betrug im Durchschnitt 48 % für das gesamte Klinikum. Nach der multivariaten Regressionsanalyse war die Non-Compliance unter Krankenschwestern im Vergleich zu anderen Beschäftigten im Gesundheitswesen sowie an den Wochenenden am geringsten (Odds-Ratio [OR] 0,6, 95 % Konfidenzintervall [CI₉₅] 0,4–0,8). Die Non-Compliance war auf Intensivstationen im Vergleich zu internistischen Stationen höher (OR 2,0, CI₉₅ 1,3–3,1) und auch während Eingriffen, die ein hohes bakterielles Kontaminationsrisiko tragen, (OR 1,8, CI₉₅ 1,4–2,4), ebenso wie bei intensivmedizinischer Versorgung (verglichen wurden jeweils 0–20 Gelegenheiten mit 21–40 Gelegenheiten, OR 1,3, CI₉₅ 1,0–1,7; mit 41–60 Gelegenheiten, OR 2,1, CI₉₅ 1,5–2,9; mit >60 Gelegenheiten, OR 2,1, CI₉₅ 1,3–3,5). In anderen Worten bedeutet dies: je höher der Bedarf für händehygienische Maßnahmen, desto niedriger ist die Compliance. Im Durchschnitt nahm die Compliance für jeden Anstieg um 10 Gelegenheiten pro Stunde um 5 % ($\pm 2\%$) ab, wenn aufgrund der Intensität der Patientenversorgung insgesamt mehr als 10 Gelegenheiten pro Stunde anfielen (Abb. 1). Auch war die Beachtung der Empfehlungen auf Intensivstationen am geringsten (36 %), obwohl dort die Indikationen für händehygienische Maßnahmen typischerweise häufiger gegeben sind. Die höchste Compliance-Rate (59 %) wurde auf pädiatrischen Stationen beobachtet,

wo die durchschnittliche Intensität der Patientenversorgung niedriger ist als anderswo. Die Ergebnisse dieser Studie beweisen, dass Zeitdruck der Hauptparameter für die Non-Compliance ist. Dies legt nahe, dass eine vollständige Compliance nach den bislang gültigen Richtlinien eher unrealistisch ist und dass ein leichterer Zugang zu Händehygienemöglichkeiten die Compliance verbessern helfen könnte [1, 2, 8, 55, 61].

Vermutete Barrieren, die dem entsprechenden Befolgen der üblichen Händehygienepraktiken entgegenstehen, beinhalten eine Vielzahl von Parametern (Tab. 4). Einige wurden bewertet oder in Beobachtungsstudien quantifiziert [8, 15, 22, 44, 56–58]. Dazu gehören unter anderem Faktoren, die mit dem Zugang zu Anwendungsmöglichkeiten und der Verträglichkeit von Hände-Desinfektionsmitteln zu tun haben: unzugängliche Händehygienevorrichtungen wie z. B. das Fehlen, die zu geringe Zahl oder die unpraktische Anbringung von Waschbecken, das Fehlen von Seife, Papier- oder Stoffhandtüchern, ebenso wie Hautreizungen, die Händehygieneprodukte hervorrufen können. Das Tragen von Handschuhen stellt eine mögliche weitere Barriere gegen das Befolgen der Empfehlungen zur Händehygiene dar.



Abb. 3
Kampagne der Genfer
Universitätskliniken zur
Förderung der Compliance
bei der Hände-Desinfektion.
Poster zum Thema Über-
tragungsrisiko

A. Beobachtete Risikofaktoren für eine mangelhafte Compliance mit empfohlenen Händehygienepraktiken
<ul style="list-style-type: none"> • Tätigkeit als Arzt oder Schwesternhelferin (im Gegensatz zur Schwester) • Männliches Geschlecht • Arbeit auf Stationen mit Schwerkranken • Arbeit unter der Woche (im Vergleich zu Wochenenddienst) • Tragen von Kitteln/Handschuhen • Automatisierte Waschbecken • Aktivitäten mit einem hohen Risiko für Kreuzübertragungen • Hohe Zahl von Gelegenheiten für die Händehygiene pro Stunde Patientenversorgung
B. Selbstberichtete Faktoren für eine schlechte Compliance mit der Händehygiene
<ul style="list-style-type: none"> • Hautreizung und -trockenheit im Zusammenhang mit der Verwendung von Hände-Desinfektionsmitteln • Waschbecken sind unpraktisch angebracht bzw. sind nicht in ausreichender Zahl vorhanden • Fehlende Seife, Papier- bzw. Stoffhandtücher • Personal ist zu überlastet und hat keine Zeit für eine Händehygiene • Personelle Unterbesetzung bzw. Patientenüberbelegung • Händehygiene wirkt sich negativ auf das Verhältnis zwischen Personal und Patient aus • Geringes Risiko, durch Patienten infiziert zu werden • Überzeugung, dass der Gebrauch von Handschuhen händehygienische Maßnahmen überflüssig macht • Mangelndes Wissen über Richtlinien/Vorschriften • Vergeßlichkeit • Kein vorbildliches Verhalten von Kollegen oder Vorgesetzten • Skepsis über den Wert der Händehygiene • Meinungsverschiedenheit mit Empfehlungen/Indikationen für die Händehygiene • Mangel wissenschaftlicher Daten, die eine definitive Wirkung einer verbesserten Händehygiene auf Infektionsraten beweisen
C. Zusätzlich wahrgenommene Barrieren, die eine angemessene Händehygiene behindern
<ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Förderung der Händehygiene auf institutionellem Niveau • Fehlende Vorbildpersonen • Ausbleibende Sanktionierung von „Non-Compliern“ bzw. Belohnung von „Compliern“ • Mangelndes Sicherheitsbewußtsein an der Institution

Tab. 4: Faktoren, die die Compliance mit Händehygienepraktiken beeinflussen*

* Adaptiert nach Literaturhinweisen 1, 59 und 60

Bildungsstand und psychologische Faktoren spielen beim Hygieneverhalten ebenfalls eine Rolle: Beispiele sind mangelndes Wissen um die Richtlinien, das Fehlen wissenschaftlicher Informationen zum Nachweis der relativen Wirksamkeit von Hände-Desinfektionsmitteln, mangelndes Wissen um die effektiven Auswirkungen einer verbesserten Händehygiene auf nosokomiale Infektionen und die Senkung der Kreuzübertragungsraten für nosokomiale Keime und nicht zuletzt die Ansicht, dass sich „übertriebene“ Händehygiene negativ auf das Verhältnis zwischen Personal und Patient auswirken könnte bzw. dass Patientenbedürfnissen Vorrang gegenüber hygienischen Maßnahmen einzuräumen ist (Tab. 4). Auch die Vergeßlichkeit ist ein

wichtiger Parameter, um die geringe Compliance mit Händehygienepraktiken zu erklären. Weitere häufig genannte mögliche Gründe für eine Non-Compliance sind mangelnde Zeit, hohe Arbeitsbelastung und Personalmangel. Wie bereits an früherer Stelle erwähnt, entspricht die Aussage «keine Zeit zum Händewaschen» zumindest bei der hohen Arbeitsbelastung in der Versorgung von Schwerkranken durchaus den Tatsachen. Nicht zuletzt sollte an der jeweiligen Institution der Händehygiene die entsprechende Bedeutung und Priorität eingeräumt werden. Tab. 4 führt die am häufigsten angegebenen Gründe auf, die nach Ansicht der Befragten mit der mangelnden Compliance bei der Händehygiene in Zusammenhang stehen. Auf einige wird im folgenden ausführlicher eingegangen.

Hautreizungen stellen ein wichtiges Hindernis für eine angemessene Compliance dar [62]. Da Wasser und Reinigungsmittel bei regelmäßiger Anwendung die Haut schädigen können, müssen Beschäftigte im Gesundheitswesen besser über die möglichen Wirkungen der Händereinigungs- und -desinfektionsmittel informiert werden. Mangelndes Wissen zu diesem Thema und ausbleibende Fortbildungen sind der Schlüssel zur fehlenden Motivation. Rückfettende Substanzen und Handlotionen helfen, einen Hautschutz aufzubauen, und tragen möglicherweise zu einer verminderten Mikrobenabgabe bei [3, 63–65]. Ein problemloser Zugang zu Händehygienevorrichtungen, seien es Waschbecken, Seife, antibakteriell wirksame Reinigungsmittel oder Hände-Desinfektionsmittel, sind essentiell, wenn es darum geht, die Compliance zu verbessern [1, 2, 55]. Die Zeit, die vom Personal benötigt wird, um vom Krankenbett wegzutreten, zu einem Waschbecken zu gehen, die Hände zu waschen und abzutrocknen, bevor man zum nächsten Patienten geht, wirkt sich negativ auf die Durchführung häufiger händehygienischer Maßnahmen aus [8, 61].

Eine Händedesinfektion ist auch dann erforderlich, nachdem Handschuhe getragen wurden. Wenn Handschuhe nach dem Patientenkontakt oder zwischen der Versorgung von unreinen und reinen Körperbereichen beim gleichen Patienten nicht gewechselt werden, muss dies als Non-Compliance bezüglich der Empfehlungen zur Händedesinfektion eingestuft werden [8]. Zudem ist es nicht ratsam, zwischen dem Kontakt mit verschiedenen Patienten nur die Handschuhe zu waschen und dann weiter zu benutzen [66]. Die Auswirkung des Handschuhtragens auf das Einhalten der Händehygienevorschriften ist noch nicht eindeutig geklärt, da veröffentlichte Studien widersprüchliche Ergebnisse lieferten [4, 18, 37, 67]. Eine Reihe von Berichten wiesen jedoch besonders auf das Risiko hin, dass handschuhtragende Mitarbeiter von Patient zu Patient gehen, ohne einen Handschuhwechsel vorzunehmen und somit eine Kreuzübertragung von nosokomialen Erregern verursachen.

Unzureichende Aufklärung („Education“) über die Händehygiene ist auch ein wichtiger Parameter, der erklären kann, warum sich viele nicht an die empfohlenen Praktiken halten. Mangelndes Wissen um die Richtlinien zur Händehygiene ist bei Beschäftigten im Gesundheitswesen häufig anzutreffen. Weniger häufig, aber nicht zu unterschätzen, ist auch eine gewisse Skepsis vieler Mitarbeiter, was den Stellenwert der Händehygiene anbelangt. Insbesondere stellt die mangelnde Fähigkeit zum Erkennen von Indikationen für die Händehygiene während der Patientenversorgung und ein fehlendes Risikobewußtsein für Kreuzübertragungen von Keimen eine zusätzliche Barriere für eine angemessene Compliance und optimale Händehygienepraxis dar. Wie schon erwähnt, ist auch die pure Vergeßlichkeit ein Thema:

einige Mitarbeiter waren fest davon überzeugt, ihre Hände, wo erforderlich, gewaschen zu haben, auch wenn die Beobachtungen das Gegenteil bewiesen [15, 16, 40–42].

Weitere Faktoren mit einem signifikanten Einfluss auf das Händehygieneverhalten von Beschäftigten im Gesundheitswesen sind mangelnde Unterstützung oder das schlechte Vorbild von Kollegen oder Vorgesetzten. Es wird davon ausgegangen, dass dies weniger mit dem Einzelnen zu tun hat als vielmehr mit der Gruppe, in der der- bzw. diejenige arbeitet. Ähnlich verhält es sich mit der Tatsache, dass an vielen Institutionen der Händehygiene keine hohe Priorität eingeräumt wird. Nicht zuletzt stellen eine mangelnde Förderung von Maßnahmen zur Verbesserung der Händehygiene sowohl auf individueller als auch auf institutioneller Ebene weitere Barrieren dar (Tab. 4). Diese Hemmnisse stehen nicht nur mit der Berufsgruppe und dem unmittelbaren Kollegenkreis des einzelnen Mitarbeiters in Zusammenhang, sondern auch mit der Institution, an der er/sie arbeitet. Daher sind bei der Implementierung einer Systemveränderung zur Sicherstellung einer besseren Händehygienepraxis unbedingt sowohl institutionsübergreifende als auch die Gruppendynamik betreffende Aspekte zu beachten [1, 2, 59, 60].

■ Strategien zur Verbesserung der Compliance

Maßnahmen zu Förderung der Händehygiene stellen seit über 150 Jahren eine zentrale Herausforderung dar [1, 68, 69]. Fortbildungs- und Schulungsveranstaltungen in der Krankenhaushygiene, Workshops und Vorträge, Memos, Info-Broschüren, ein Wechsel des Hände-Desinfektionsmittels, der Einsatz von automatischen Dosierspendern, regelmäßige Kontrollen und ein Performance-Feedback zur Händehygiene-Compliance waren bisher bestenfalls mit vorübergehenden Verbesserungen verbunden [1, 2, 14–16, 29, 35].

Die Ziele der Kampagne für eine bessere Händehygiene leiten sich meist aus Studien ab, die die Risikofaktoren für die Non-Compliance untersuchten (Tab. 4). Wenn sich auch einige Faktoren nicht beeinflussen lassen, mögen andere sicher für Veränderungen zugänglich sein. Die Herausforderung liegt in der Schwierigkeit, Verhaltensänderungen bei den Beschäftigten im Gesundheitswesen herbeizuführen (Abb. 4). Die Dynamik der Verhaltensänderung ist komplex und muss eine Kombination aus Aufklärung, Motivation und Systemveränderungen beinhalten. Tab. 5 gibt einen Überblick über die veröffentlichten Strategien zur Förderung der Händehygiene im Gesundheitswesen, vor allem an Krankenhäusern und Kliniken, und gibt fernerhin an, ob diese Strategien z. B. Aufklärung/Fortbildung (E ≡ „Education“), Motivation (M), oder Systemveränderungen (S) erfordern. Natürlich erfordern einige Strategien auch Veränderungen in mehr als einem Bereich. Einige der Strategien basieren auf epidemiologischen Hinweisen oder Ergebnissen effektiver Maßnahmen, wohingegen andere auf die Erfahrungen des Autors oder anderer Untersucher zurückgehen bzw. auf dem gesammelten aktuellen Kenntnisstand beruhen [8, 9, 14, 15, 17, 21, 25–27, 35, 44, 55, 58, 63, 70–78].



Abb. 4
Plakat zum Thema persön-
liche Verantwortung

Aufklärung/Fortbildung („Education“) ist eine der tragenden Säulen, wenn es darum geht, die Händehygienepraktiken zu verbessern. Die diesbezügliche Schulung von im Gesundheitswesen Beschäftigten ist daher auf allen Wissens- und Erfahrungsebenen zu fördern (Tab. 5). Schulungsprogramme müssen auf Themen eingehen wie Verfügbarkeit und Beachtung von Richtlinien für die Händehygiene, potentielle Risiken für die Übertragung von Keimen auf Patienten sowie auf potentielle Risiken für eine Besiedlung oder Infektion von Beschäftigten durch den Kontakt mit Patienten, das Wissen um die Indikationen für die Händehygiene während der täglichen Patientenversorgung und das Bewußtsein um die sehr geringe durchschnittliche Compliance mit Händehygienepraktiken der meisten Beschäftigten. Die Lehrkräfte sollten auch Inhalte wie Morbidität, Mortalität sowie Kosten von nosokomialen Infektionen ansprechen und besonders betonen, dass sich eine verbesserte Händehygiene definitiv auf nosokomiale Infektionen und die Übertragungsrate von resistenten Keimen auswirkt, was sich epidemiologisch nachweisen lässt (Abb. 5). Es sollten Techniken für die Händedesinfektion gezeigt und eingeübt werden. Dazu gehören auch Informationen darüber, wie viel von einer Hände-

Strategie	Mittel für Veränderung*	Ausgewählte Literaturhinweise ⁽²⁾
1. Aufklärung/Fortbildung	E (M, S)	9, 15, 35, 71, 72
2. Routinemäßige Beobachtung und Feedback	S (E, M)	9, 14, 35, 71, 72
3. • Einrichten von Kontrollmechanismen • Händehygiene ermöglichen, erleichtern, praktischer machen • Hände-Desinfektionsmittel auf Alkoholbasis zur Verfügung stellen (zumindest in Hochrisikobereichen)	S S	9, 21, 71, 72 9 9, 25, 26
4. Aufklärung der Patienten	S (M)	26, 73
5. Erinnerungshilfen am Arbeitsplatz	S	9, 74
6. Administrative Sanktionierung/Belohnung	S	55, 58
7. Wechsel des Hände-Desinfektionsmittels	S (E)	8, 17, 25, 26, 63
8. Förderung/Erleichterung der Hände-hautpflege beim Personal	S (E)	9, 63, 44, 75
9. Einforderung der aktiven Teilnahme auf individueller und institutioneller Ebene	E, M, S	9, 58, 70
10. Verbesserung des Sicherheitsbewußtseins	S (M)	9, 58, 70, 11
11. Steigerung der individuellen und institutionellen Leistung	(E, M)	9, 58, 70
12. Vermeiden von Überbelegung, personeller Unterbesetzung, übermäßiger Arbeitsbelastung	S	8, 9, 27, 76, 77, 78
13. Kombination aus verschiedenen oben-stehenden Strategien	E, M, S	9, 15, 35, 58, 70, 71

Tab. 5: Strategien für die erfolgreiche Förderung der Händehygiene in Krankenhäusern⁽¹⁾⁽¹⁾ adaptiert mit Erlaubnis der Autoren von Literaturhinweis 60.⁽²⁾ Die Dynamik von Verhaltensänderungen ist komplex und beinhaltet eine Kombination aus Aufklärung/Fortbildung (E ⇄ „Education“), Motivation (M) und Systemveränderungen (S).

Es wurden nur ausgewählte Literaturhinweise angeführt. Umfassende Literaturhinweise findet der Leser in ausgedehnteren Übersichtsarbeiten [1–3, 58–60].

desinfektionslösung zu verwenden ist, wie lange das Einreiben der Hände damit dauern sollte und warum sich die jeweilige Institution für bestimmte Hände-Desinfektionsmittel und gegen andere entschieden hat. Nicht zuletzt sollte im Rahmen des Coachings auf die relative Wirksamkeit der verschiedenen Hände-Desinfektionsmittel eingegangen werden sowie auf die Eignung, Wirksamkeit und das Verständnis über die Anwendung von Produkten für die Händehygiene und Hautpflege. Auch sollte das Ziel verfolgt werden, eine bessere Händehygiene auf individueller und institutioneller Ebene zu fördern und den Einzelnen und die Institution zur Qualitätskontrolle und Leistungssteigerung anzutreiben.

Wenn es um Verhaltensänderungen bei der Händehygiene geht, lautet das Zau-berwort ganz offensichtlich Mitarbeitermotivation (Tab. 5). Alles hängt davon ab, ob und wie weit der Einzelne dazu bereit ist, sich an empfohlene Praktiken zu hal-



Abb. 5
Plakat über den Zusammenhang von Desinfektion und nosokomialen Infektionen

ten. Dabei darf nicht außer Acht gelassen werden, dass Beschäftigte im Gesundheitswesen in Teams arbeiten, von denen wiederum viele unter dem Dach einer Institution zusammenarbeiten. Demnach beinhalten mögliche Ansatzpunkte für Verbesserungen im Händehygieneverhalten nicht nur Faktoren, die am Einzelnen hängen, sondern auch solche, die den Kollegenkreis und auch die ganze Institution betreffen [58–60]. Beispiele für mögliche Ansatzpunkte für eine Förderung der Händehygiene auf Gruppenniveau sind Aufklärung/Fortbildung und Performance-Feedback zur Händehygiene-Compliance, Bemühungen zur Verhinderung einer zu hohen Arbeitsbelastung und personellen Unterbesetzung sowie Unterstützung und vorbildliches Verhalten von Kollegen, Vorgesetzten und Mitarbeitern in Schlüsselpositionen. Auf institutioneller Ebene können meist folgende Punkte verbessert werden (Tab. 5): mangelhafte Einsicht in die herausragende Bedeutung der Händehygiene, mangelhafte administrative Sanktionierung von Non-Compliern bzw. Belohnung von Compliern, mangelhafte Disziplin bezüglich der Befolgung von Empfehlungen sowie mangelhafte Unterstützung seitens der Verwaltung. Unlängst herausgegebene Richtlinien für die Händehygiene im Gesundheitswesen beinhalten

eine Liste spezieller Punkte, die in Aufklärungs- und Motivationsprogrammen zur Förderung einer erfolgreichen Händehygiene nicht fehlen sollten [2]. Einige dieser Ziele zur Förderung der Händehygiene sind eindeutig institutionsverknüpft und würden eine Systemänderung an den meisten Krankenhäusern erforderlich machen, in die auch die Verwaltungsführung eingebunden werden müsste [1, 55, 58, 79, 80].

Die meisten Strategien zur erfolgreichen Förderung der Händehygiene erfordern Änderungen im System (Tab. 5). An den meisten Krankenhäusern ist vermutlich eine Systemveränderung erforderlich, um ein Mittel zur Händedesinfektion gegen ein anderes auszutauschen (insbesondere wenn höhere Kosten entstehen), um die Hautpflege für Beschäftigte zu erleichtern und eine Kontrolle sowie regelmäßige Performance-Feedbacks zur Händehygiene-Compliance einzuführen. Bestimmte Veränderungen sind wahrscheinlich schwierig in die Wege zu leiten. Dazu gehört die Sicherstellung der aktiven Beteiligung des Einzelnen sowie die administrative Sanktionierung bzw. Belohnung im Zusammenhang mit dem Händehygieneverhalten (Abb. 6). Die Leistungssteigerung nach Qualitätskontrolle, das aktive Einbeziehen des Personals und die Förderung eines Sicherheitsbewußtseins an der ganzen Institution (Tab. 5) stellen sämtlich zentrale Herausforderungen dar, die über die aktuelle Vorstellung vom normalen Aufgabenbereich der Krankenhaushygieniker im Bereich der Infektionskontrolle hinausgehen.

Eine Systemveränderung, die an den meisten Krankenhäusern zu beachten sein wird, betrifft den führenden Risikofaktor für eine Non-Compliance mit der Händehygiene: Zeitdruck. Wie bereits an früherer Stelle ausführlich besprochen, stellt die Zeit, die ein Beschäftigter im Gesundheitswesen für die Händedesinfektion aufwenden muss, eine kritische Komponente dar. Insbesondere die Zeit, die für das herkömmliche Händewaschen benötigt wird, kann die volle Compliance mit den bisher gültigen Richtlinien unrealistisch machen [1, 2, 8, 55, 61]. Einen gestressten Beschäftigten im Gesundheitswesen zu bitten, vom Krankenbett wegzutreten, um ein Waschbecken zu erreichen oder eine antiseptische Händedesinfektionslösung zu holen, stellt allein schon ein erhöhtes Risiko für das Nichtbefolgen der Empfehlungen dar. Für das Händewaschen wird mindestens eine Minute benötigt (zum Waschbecken gehen, Hände waschen und abtrocknen, zurück zum Patienten gehen) [2, 61]. In einem solchen Zusammenhang stellt die Aussage „keine Zeit zum Händewaschen“ (Tab. 4) keine Ausrede sondern die Realität dar: eine strenge Compliance würde bedeuten, dass mindestens ein Viertel der Pflegezeit auf stark belasteten Stationen auf die Händehygiene verwendet werden müsste. Das Einreiben eines Antiseptikums auf Alkoholbasis am Krankenbett erfordert nur 20 Sekunden [1–3]. Der problemlose Zugang zu für die Handhygiene benötigten Produkten und Einrichtungen ist unerlässlich, wenn ein angemessenes Handhygieneverhalten gefordert wird und im Prinzip auch an allen Krankenhäusern realisierbar sein [1, 2, 59]. Der unmittelbare Zugang zu Mitteln für die Händedesinfektion und ein schneller Wirkungseintritt der antibakteriell wirksamen Produkte sind Schlüsselfaktoren zur Verbesserung der Compliance. Insbesondere auf den meisten Stationen, auf denen Schwerkranke zu versorgen sind und die Arbeitsbelastung hoch ist, bzw. in anderen Situationen mit hohen zeitlichen Anforderungen sowie bei Überbelegung und personeller Unterbesetzung können Antiseptika auf Alkoholbasis zum Einreiben dem herkömmlichen Händewaschen mit Wasser und



Abb. 6
Plakat über den Erfolg einer konsequenten Händehygiene

einfacher Seife oder einem Antiseptikum überlegen sein [1, 2, 59, 60]. Das Personal verwendet wohl eher ein Antiseptikum auf Alkoholbasis zum Einreiben in die Hände, da dies nicht nur weniger Zeit erfordert, [1, 3, 61, 81] sondern auch schneller wirkt [3] und seltener zu Hautreizungen führt [3, 48, 63, 81, 82]. Dabei ist jedoch zu betonen, dass es mit der alleinigen Verfügbarkeit eines Antiseptikums auf Alkoholbasis zum Einreiben noch nicht getan ist, um die Compliance nicht nur kurzfristig, sondern auch nachhaltig zu verbessern [10]. Außerdem wird das kostenlose Angebot von pflegenden Hautlotionen empfohlen, da der vermehrte Einsatz von Antiseptika auf Alkoholbasis zum Einreiben in die Hände die Haut austrocknen kann [1, 83]. Das Einreiben eines Antiseptikums ohne Wasser direkt am Krankenbett macht Sinn und ist von allen Systemänderungen diejenige, die sich am leichtesten umsetzen lässt.

Nach den obigen Betrachtungen und erfolgreichen Erfahrungen an einigen Institutionen sollten Strategien zur Verbesserung der Compliance bezüglich der Händehygienepraktiken verschiedene Gesichtspunkte berücksichtigen, also einen multimodalen Ansatz verfolgen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die in Tab. 5 vorgestellten Strategien noch weitergehend untersucht werden sollten.

Erfolge und Unzulänglichkeiten in der Compliance-Verbesserung

In den letzten 20 Jahren wurde eine grosse Zahl von Studien veröffentlicht, die über Versuche zur Verbesserung der Händehygiene berichteten. (Tab. 6) [9–11, 13–16, 20, 22, 23, 25, 26, 28, 29, 31, 32, 34–36, 38, 70]. Drei Viertel dieser Untersuchungen wurden auf Intensivstationen durchgeführt. Die Indikationen für die Händehygiene wurden nicht nach einer einheitlichen Definition bewertet, so dass ein strenger Vergleich der Complianceraten zwischen den Studien schwierig ist. Nichtsdestotrotz lag die Gesamt-Compliance im Durchschnitt zu Beginn der Untersuchung bei 37 % ($\pm 20\%$), wobei die Streubreite mit 5 % bis 81 % angegeben wurde. Nach dem Ergreifen von Maßnahmen zur Verbesserung lag die Gesamt-Compliance für alle Studien bei 56 % ($\pm 20\%$, Streubreite 14 % bis 92 %). Obgleich zwei Drittel der Studien eine gewisse (gleichwertige oder um über 30 % grössere) Verbesserung in der Compliance der Händehygiene zeigten, wurde bei anderen keine Verbesserung beobachtet bzw. sogar ein mässiger Rückgang der Compliance beobachtet. Die ergriffenen Maßnahmen sind in Tab. 6 aufgeführt. Wie zu erwarten war Aufklärung und Schulung in den meisten Studien Bestandteil der Strategie. Bei der Hälfte aller Förderprogramme kam ein Performance-Feedback zum Einsatz. Die breite Einführung und das Propagieren von Antiseptika auf Alkoholbasis zum Einreiben war Bestandteil der Strategie in 5 Studien, die allerdings erst vor Kurzem veröffentlicht wurden (Tab. 6). Bedeutend ist auch, dass mindestens 12 Interventionsstrategien einen multimodalen Ansatz verfolgten.

Die Ergebnisse der in Tab. 6 vorgestellten Maßnahmen zur Förderung der Händehygiene sind mit verschiedenen methodischen Einschränkungen behaftet. Neben dem Mangel an Homogenität, Konsistenz und Validität (zumindest in einigen Studien) unterliegen die in der Tab. aufgeführten Informationen auch einer publikationsbedingten Verzerrung (Bias). Unverkennbar berichten Untersucher tendenziell lieber über positive Ergebnisse und diese werden auch von Fachzeitschriften bevorzugt veröffentlicht.

Ein weiterer Schlüsselaspekt im Hinblick auf die erfolgreiche Förderung der Händehygiene liegt in der Nachhaltigkeit der erzielten Verbesserung. Die Ergebnisse in Tab. 6 gehen auf Studien mit ganz unterschiedlichem Follow-up zurück. In den meisten Studien erfolgte keinerlei Nachbeobachtung der Händehygiene-Compliance mehr. Unseres Wissens wurde mit einer Ausnahme [9] bei keiner der in Tab. 6 genannten Maßnahmen ein Follow-up über mehr als 9 Monate durchgeführt. Die Nachbeobachtung erfolgte in diesen Studien meist nur über einige wenige Monate. Einige bewerteten die Compliance sogar lediglich nach einem Vorher/ Nachher-Modus.

Die an den Genfer Universitätskliniken durchgeführte Kampagne zur Förderung der Händehygiene ist die erste Erfahrung mit einer nachhaltigen Verbesserung der Händehygiene-Compliance, über die berichtet wurde [9]. Für die bessere Compliance war im wesentlichen der vermehrte Einsatz von Antiseptika auf Alkoholbasis zum Einreiben am Krankenbett verantwortlich (Abb. 7). Die multimodale Strategie, die zum Erfolg der Kampagne beitrug, beinhaltete die wiederholte Kontrolle der Compliance und das Performance-Feedback zur Händehygiene, pädagogische Mittel, all-

Jahr	Krankenhaus-umgebung	Compliance zu Studienbeginn	Compliance nach Intervention	Eingesetzte Maßnahmen	Lit.
1981	ITS	16 %	30 %	Mehr praktisch zugängliche Waschbecken	11
1986	ITS	63 %	92 %	Performance-Feedback	13
1987	P-ITS	31 %	30 %	Tragen von Kitteln	29
1989	M-ITS	28 % ⁽¹⁾	81 %	Feedback, Überarbeitung des Hygieneplans, Memos, Poster	22
1990	ITS	32 %	45 %	Einführung eines Antiseptikums auf Alkoholbasis zum Einreiben	14
1990	ITS	81 %	92 %	Fortbildungsveranstaltungen, dann Gruppen-Feedback	15
1990	ITS	22 %	30 %	Fortbildungen, Sticker, Umfragen	16
1991	Pädiatrische Ambulanz	49 %	49 %	Zeichen, Feedback, verbale Erinnerungshilfen für Ärzte	31
1991	Säuglingsstation & N-ITS	28 %	63 %	Feedback, Verteilung von Literatur, Ergebnisse von mikrobiologischen Umgebungsuntersuchungen	32
1994	S-ITS	22 %	38 %	Einführung von automatischen Händewaschvorrichtungen	28
1994	N-ITS	62 %	60 %	Keine Kittel erforderlich	34
1995	ITS	5 %	63 %	Vorträge, Feedback, Demonstrationen	20
1996	P-ITS	11 %	65 %	Direkte Beobachtung mit anschließendem Feedback	35
1996	M-ITS	41 %	58 %	Routinemäßiges Tragen von Kitteln und Handschuhen	23
1996	Notfallaufn.	54 %	64 %	Zeichen/Verteilung eines Hygieneplans	38
1998	Pädiatrische Stationen	49 %	69 %	Feedback, Filme, Poster, Broschüren	36
2000	Alle Stationen	48 %	67 %	Poster, Performance-Feedback, Einziehung des Personals, Unterstützung von Seiten der Verwaltung, Propagieren eines Antiseptikums auf Alkoholbasis zum Einreiben	9
2000	M-ITS	42 %	61 %	Bereitstellung eines Antiseptikums zum Einreiben auf Alkoholbasis	25
2000	M-ITS CT/CU	22 % 13 %	48 % 14 %	Aufklärung, Feedback, Bereitstellung von alkoholhaltigem Händegel	26
2000	Internistische Stationen	60 %	52 %	Aufklärung, Erinnerungshilfen, Bereitstellung von alkoholhaltigem Händegel	10
2000	ITS	Keine Angaben	Häufigkeit des Händewaschens verdoppelt	Unterstützung von Seiten der Verwaltung; auch die Führungskräfte auf ärztlicher und pflegerischer Seite unterstützen aktiv die Bereitschaft zu Veränderungen und entwickeln einen speziellen Maßnahmenkatalog	70

Tab. 6: Massnahmen zur Förderung der Händehygiene an Krankenhäusern/Kliniken, 1981–2000⁽¹⁾
 ITS = Intensivstation, S-ITS = Chirurgische Intensivstation, M-ITS = internistische Intensivstation, P-ITS = pädiatrische Intensivstation, N-ITS = Neonatologische Intensivstation, CT/CU = Herzthorax-Intensivstation

⁽¹⁾ In Studien, in denen die Compliance sowohl vor als auch nach dem Patientenkontakt beurteilt wurde, wurde für diese Tabelle nur die Compliance nach dem Kontakt berücksichtigt.

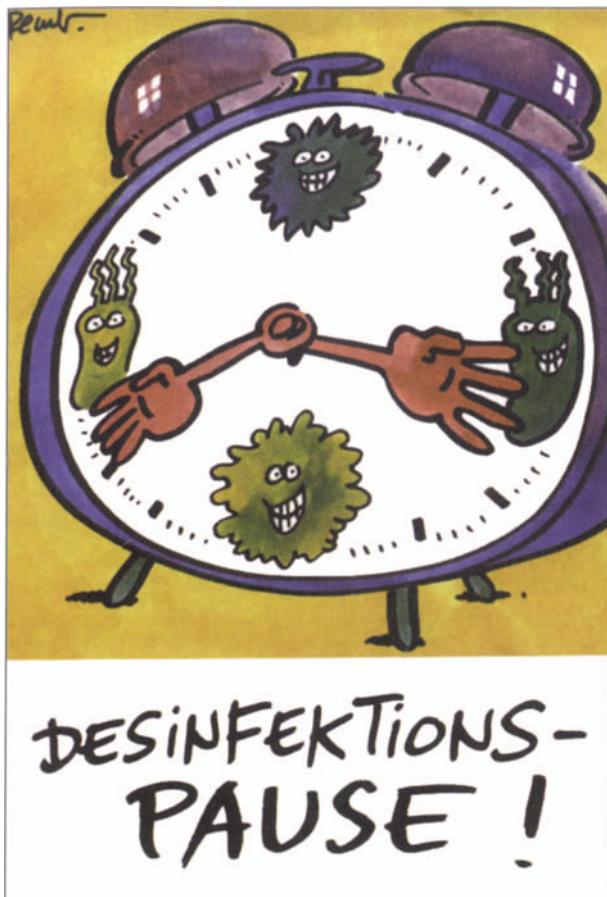


Abb. 7
Plakat über den Zusammenhang von Zeitdruck und mangelnder Händehygiene

gegenwärtige Erinnerungshilfen in der Arbeitsumgebung z. B. durch Poster, die aktive Beteiligung und ein Feedback sowohl auf individueller als auch auf organisatorischer Ebene sowie die Einbeziehung der jeweiligen ärztlichen, pflegerischen und verwaltungstechnischen Führungsebene. Diese Studie machte sich die in Tab. 4 vorgestellten Rahmenbedingungen zunutze, unter anderem auch die Parameter, die bei der Förderung der Händehygiene zu berücksichtigen sind. Die Ergebnisse der Arbeit von Larson et al. [70] tragen zu unserem Verständnis des Zusammenhangs zwischen individuellen und organisatorischen Faktoren bei der Verhaltensänderung bei.

Ausgehend von Betrachtungen zu Verhaltenstheorien und berichteten Erfahrungen haben multimodale interventionelle Strategien mehr Aussicht auf Erfolg als einzelne Ansätze oder Förderprogramme, die sich nur auf ein oder zwei Punkte konzentrieren. Es sind allerdings weitere Untersuchungen erforderlich, um Methoden zu entwickeln, die auf die Zustimmung der verantwortlichen Führungskräfte treffen und um die Auswirkungen verschiedener Komponenten der multimodalen Programme zur Förderung der Händehygiene umsetzen und bewerten zu können.

■ Wirksamkeit einer verbesserten Händehygiene

Eine angemessene Händehygiene wird als die wichtigste Maßnahme zur Senkung von Übertragungen von nosokomialen Erregern im Gesundheitswesen erachtet. Ihr zentraler Einfluss auf das Risiko von Kreuzübertragungen von infektiösen und resistenten Erregern ist sowohl für die stationäre als auch für die ambulante Versorgung erkannt worden [1].

In verschiedenen klinischen Studien wurde die Wirkung auf die nosokomialen Infektionsraten für das Händewaschen mit Wasser und einfacher Seife im Vergleich zu einer Händedesinfektion mit einem Antiseptikum untersucht [83, 84] Maki [83] stellte fest, dass die Infektionsraten niedriger sind, wenn das Personal die Händedesinfektion mit einem Antiseptikum vornimmt. Massanari und Hierholzer [84] stellten fest, dass das Händewaschen mit einem Antiseptikum auf Stationen mit Schwerkranken mit niedrigeren Infektionsraten verbunden war, nicht jedoch auf normalen Bettenstationen. Doebbeling et al. [17] verglichen das antiseptische Händewaschen unter Verwendung eines Chlorhexidin-haltigen Antiseptikums mit einer Kombinationsdesinfektion, die sowohl das Händewaschen mit einfacher Seife als auch alternativ den Gebrauch eines alkoholhaltigen Hände-Desinfektionsmittels erlaubte. Die Infektionsraten waren bei Gebrauch des Chlorhexidin-haltigen Produktes geringer. Da jedoch in Zeiten, während denen das Kombinationsregime erlaubt war, relativ wenig auf das alkoholhaltige Desinfektionsmittel zurückgegriffen wurde und das Einhalten der Hygienevorschriften bei der Verfügbarkeit von Chlorhexidin höher war, war nur schwer zu unterscheiden, ob das angewandte Händehygieneregime oder unterschiedliches Verhalten beim Personal für die niedrigeren Infektionsraten verantwortlich war. Verschiedene Untersucher haben festgestellt, dass MRSA-Infektionen reduziert werden konnten, wenn die für das hygienische Händewaschen verwendete antibakteriell wirksame Seife ausgetauscht wurde [85, 86].

Casewell und Phillips [87] berichteten, dass eine Steigerung der Häufigkeit des Händewaschens beim Personal mit einem Rückgang der Übertragung von *Klebsiella* spp. unter den Patienten verbunden war. Allerdings erfolgte keine Quantifizierung in Bezug auf das Händewaschen beim Personal. Larson et al. [70] dokumentierten, dass die Prävalenz von nosokomialen Infektionen in dem Maße abnahm wie sich die Compliance des Personals mit den empfohlenen Maßnahmen zur Händehygiene verbesserte. Die Interventionsstudie wurde auf zwei Stationen zur Versorgung Schwerkranker an einem amerikanischen Krankenhaus mittlerer Grösse (~250 Betten) durchgeführt. Als Kontrollen wurden ähnliche Stationen an einer vergleichbaren Institution herangezogen. An dem Krankenhaus, an dem die Studie durchgeführt wurde, setzten sich die Führungskräfte von Verwaltung, Ärzteschaft und Pflegedienst aktiv für einen Kulturwechsel ein, wobei immer wieder nachdrücklich betont wurde, dass von allen Beschäftigten eine Compliance bei der Händehygiene erwartet werden kann. Einige Führungskräfte wurden zudem gebeten, selbst spezielle Mittel für den Maßnahmenkatalog zu entwickeln. Die fünf Hauptkomponenten des von der Klinikleitung eingesetzten Maßnahmenkataloges zur Umstrukturierung organisatorischer Abläufe waren: Aufmerksamkeit, Reaktion auf Probleme, Vorbildfunktion übernehmen, Belohnung sowie Kriterien für Auswahl und Ablehnung. Die Compliance mit der Händehygiene verbesserte sich

während der gesamten 8-monatigen Interventionsphase an den beiden Krankenhäusern. Nach 6-monatiger Nachbeobachtung war die mittlere Händewaschhäufigkeit pro Patientenversorgungstag an dem Studienkrankenhaus mehr als doppelt so hoch wie an der Kontrolleinrichtung (RR 2,1; CI₉₅ 1,99–2,2). Die MRSA-Raten nahmen von Studienbeginn bis zum Nachbeobachtungszeitpunkt um 33 % am Studienkrankenhaus und um 31 % an dem Kontrollkrankenhaus ab, die entsprechenden VRE (Vancamycin-resistente Enterokokken)-Raten um 85 % und 44 %. Insgesamt zeigte sowohl die Inzidenz von MRSA- als auch von VRE-Infektionen am Studienkrankenhaus einen signifikant grösseren Rückgang zwischen Studienbeginn (baseline) und dem Nachbeobachtungszeitpunkt, wohingegen es am Kontrollkrankenhaus während der Untersuchungszeit zu zwei Ausbrüchen aufgrund von Kreuzübertragungen kam.

Wir berichteten über die Ergebnisse einer erfolgreichen krankenhausweiten Kampagne zur Förderung der Händehygiene [9], wobei eine besondere Betonung auf der antiseptischen Händedesinfektion am Krankenbett lag, die zu einer nachhaltigen Verbesserung der Compliance im Zusammenhang mit einer signifikanten Senkung der nosokomialen Infektionen und Kreuzübertragungsraten für MRSA über 4 Jahre führte. Die Promotion-Strategie beinhaltete den Einsatz von farbigen Wandpostern, die auf die Bedeutung der Händehygiene, insbesondere das Einreiben eines Antiseptikums, hinwiesen, sowie ein Performance-Feedback. Die Compliance verbesserte sich progradient von 48 % im Jahr 1994 auf 66 % im Jahr 1997 ($p < 0,001$). Obwohl die Rate für das Händewaschen mit Wasser und Seife stabil blieb, nahm die Häufigkeit der Händedesinfektion durch Einreiben eines Antiseptikums im Verlauf des Studienzeitraums ganz erheblich zu ($p < 0,001$). Während der gleichen Zeit nahmen die nosokomialen Infektionen insgesamt um circa 50 % ab, ebenso wie die MRSA-Kreuzübertragungen. Einzelflaschen mit antiseptischer Lösung zum Einreiben wurden in großen Mengen auf alle Stationen geliefert und speziell dazu passende Dosierspender wurden an vielen Betten montiert, um den Zugang zur antiseptischen Händedesinfektion zu erleichtern. Das Personal wurde zudem angehalten, immer eine Flasche in der Tasche bei sich zu tragen. Der Verbrauch von antiseptischer Händedesinfektionslösung zum Einreiben stieg zwischen 1993 und 1998 von 3,5 auf 15,4 Liter pro 1000 Patiententage an ($p < 0,001$). Diese Maßnahme hatte vor allem drei der wichtigsten Gründe für die Non-Compliance im Visier, indem die Händehygiene durch einen einfachen Zugang zur antiseptischen Händedesinfektion ohne Wasser und durch allgegenwärtige Erinnerungshilfen im Rahmen der „Talking Walls“-Kampagne vereinfacht wurde (weitere Details zur Strategie und den verwendeten Postern siehe unter der Internetadresse www.hopisafe.ch). Unserer Meinung nach trugen die folgenden Faktoren zum Erfolg der Kampagne bei: der multimodale und multidisziplinäre Ansatz mit pädagogischen Elementen, allgegenwärtige Erinnerungshilfen in der Arbeitsumgebung, aktive Teilnahme und Feedback sowohl auf individueller als auch organisatorischer Ebene sowie Einbeziehung der verschiedenen Führungsebenen an der jeweiligen Institution. Insbesondere wurde darauf geachtet, dass sich das Personal stark mit den Zielen der Institution identifizieren konnte, indem es direkt in die Kampagne eingebunden wurde.

Neben diesen quasi-experimentellen Studien legten die Untersuchungen im Rahmen von Epidemien einen Zusammenhang zwischen Infektionen und personeller

Unterbesetzung bzw. Überbelegung der Station nahe, was praktisch immer mit einer herabgesetzten Compliance mit der Händehygiene einherging. Vicca [88] zeigte einen Zusammenhang zwischen personeller Unterbesetzung und MRSA-Kreuzübertragungen in der Versorgung von Schwerkranken. Fridkin [78] untersuchte Risikofaktoren für über zentrale Venenkatheter erworbene Septikämien während eines Ausbruchs. Nach der Bereinigung von Störfaktoren ergab die Untersuchung, dass eine Reduktion des Pflegepersonals unter einen kritischen Schwellenwert möglicherweise zu diesem Ausbruch beigetragen hat, da eine optimale Katheterpflege nicht mehr gegeben war. Wir untersuchten einen Ausbruch von *Enterobacter cloacae* auf einer Neonatal-Intensivstation. Es zeigte sich, dass die tägliche Zahl von Neuaufnahmen die maximale Kapazität der Station überschritt [77]. Gleichzeitig war das diensthabende Personal zahlenmäßig für die anfallende Arbeitsbelastung signifikant unterbesetzt, was eine eingeschränkte Beachtung der grundlegenden Maßnahmen zur Infektionskontrolle zur Folge hatte. Die Händehygiene-Compliance vor der Pflege intravasaler Zugänge lag zum Zeitpunkt der maximalen Arbeitsbelastung bei nur 25 %, stieg jedoch nach dem Ende der personellen Unterbesetzung und Über-

Abb. 8

Plakat zur Würdigung von Ignaz Philipp Semmelweis, der 1847 die hygienische Händewaschung einführte



belegung auf 70 % an. Die anhaltende Beobachtung ergab, dass ein Krankenhaus-aufenthalt während dieser Zeit mit einem 4-fach höheren Risiko für nosokomiale Infektionen verbunden war. Diese Studie zeigt nicht nur den Zusammenhang zwischen Arbeitsbelastung und Infektionen, sondern unterstreicht auch das darunterliegende Problem, nämlich die schlechte Compliance mit der Händehygienepraxis [77]. Diese Erkenntnisse zeigen indirekt, dass ein Ungleichgewicht zwischen Arbeitsbelastung und personeller Besetzung dazu führen kann, dass grundlegende Kontrollmaßnahmen wie die Händehygiene nicht mehr so streng eingehalten werden, so dass sich Keime weiter verbreiten können.

Schlussfolgerung

Abschliessend lässt sich sagen, dass in den meisten Bereichen des Gesundheitswesens die Empfehlungen zur Händehygiene nur selten eingehalten werden. Einige der Schlüsselparameter im Zusammenhang mit der Non-Compliance konnten eindeutig identifiziert und entsprechend korrigierende Maßnahmen vorgeschlagen werden. Von den Parametern, die durch sorgfältige epidemiologische Untersuchung ermittelt werden konnten, ist Zeitmangel der Hauptfaktor für die Non-Compliance, [8] für den sich jedoch auch am leichtesten Abhilfe schaffen lässt [9]. Vor allem gibt es auch einen umgekehrten Zusammenhang zwischen erhöhter Arbeitsbelastung und herabgesetzter Compliance [8] beim Händewaschen, nicht jedoch beim Einsatz eines Antiseptikums zum Einreiben [89]. Systemveränderungen sind in den meisten Krankenhäusern vorzunehmen, wo die Händedesinfektion ohne Wasser nicht zum Standard gehört (Abb. 8). Ebenso sind die Aufklärung/Fortbildung und Motivation des Personals ganz wichtig, um eine Verhaltensänderung bei der Händehygiene herzuführen, und müssen daher Teil einer multimodalen Strategie zur Verbesserung der Compliance in Krankenhäusern sein. Erfolgreiche Kampagnen führen zu verminderten Infektionsraten, einer geringeren Ausdehnung von Keimresistenzen und damit zu einer erhöhten Patientensicherheit.

Danksagung

Der Autor bedankt sich bei den Teilnehmern des Programms zur Infektionskontrolle an den Genfer Universitätskliniken, die an der Forschung und den Projekten der Einrichtung im Zusammenhang mit der Händehygiene-Compliance und Förderung der Händehygiene seit 1993 beteiligt waren. Der besondere Dank des Autors gilt R. Sudan für die Unterstützung bei der Erstellung der Druckvorlage.

Literatur

- Pittet D, Boyce JM (2001) Hand hygiene and patient care: pursuing the Semmelweis legacy. *Lancet Infect Dis* April: 9-20.
- Boyce J, Pittet D for the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC), and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) (2001) Guideline for hand hygiene in healthcare settings. *Federal Register* 66: 56680
- Rotter M. (1999) Hand washing and hand disinfection. In: Mayhall CG (ed) *Hospital epidemiology and infection control*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 1339-1355.
- Larson E (1983) Compliance with isolation technique. *Am J Infect Control* 11: 221-225.
- Lund S, Jackson J, Leggett J, Hales L, Dworkin R, Gilbert D (1994) Reality of glove use and hand-washing in a community hospital. *Am J Infect Control* 22: 352-357.
- Gould D (1994) Nurses' hand decontamination practice: results of a local study. *J Hosp Infect* 28: 15-30.
- Watanakunakorn C, Wang C, Hazy J (1998) An observational study of hand washing and infection control practices by healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 19: 858-860.
- Pittet D, Mourouga P, Pernerger TV, and members of the Infection Control Program (1999) Compliance with handwashing in a teaching hospital. *Ann Intern Med* 130: 126-130.
- Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, Mourouga P, Sauvan V, Touveneau S (2000) Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Lancet* 356: 1307-1312.
- Muto CA, Sistrom MG, Farr BM (2000) Hand hygiene rates unaffected by installation of dispensers of a rapidly acting hand antiseptic. *Am J Infect Control* 28: 273-276.
- Preston GA, Larson EL, Stamm WE (1981) The effect of private isolation rooms on patient care practices, colonization and infection in an intensive care unit. *Am J Med* 70: 641-645.
- Albert RK, Condie F (1981) Hand-washing patterns in medical intensive-care units. *N Engl J Med* 24: 1465-1466.
- Mayer JA, Dubbert PM, Miller M, Burkett PA, Chapman SW (1986) Increasing handwashing in an intensive care unit. *Infect Control* 7: 259-262.
- Graham M (1990) Frequency and duration of handwashing in an intensive care unit. *Am J Infect Control* 18: 77-80.
- Dubbert PM, Dolce J, Richter W, Miller M, Chapman SW (1990) Increasing ICU staff handwashing: effects of education and group feedback. *Infect Control Hosp Epidemiol* 11: 191-193.
- Simmons B, Bryant J, Neiman K, Spencer L, Arheart K (1990) The role of handwashing in prevention of endemic intensive care unit infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 11: 589-594.
- Doebbeling BN, Stanley GL, Sheetz CT, Pfaller MA, Houston AK, Annis L, Li N, Wenzel RP (1992) Comparative efficacy of alternative hand-washing agents in reducing nosocomial infections in intensive care units. *N Engl J Med* 327: 88-93.
- Zimakoff J, Stormark M, Olesen Larsen S (1993) Use of gloves and handwashing behaviour among health care workers in intensive care units. A multicentre investigation in four hospitals in Denmark and Norway. *J Hosp Infect* 24: 63-67.
- Shay DK, Maloney SA, Montecalvo M, Banerjee S, Wormser GP, Arduino MJ, Bland LA, Jarvis WR (1995) Epidemiology and mortality risk of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections. *J Infect Dis* 172: 993-1000.
- Berg DE, Hershow RC, Ramirez CA (1995) Control of nosocomial infections in an intensive care unit in guatemala city. *Clin Infect Dis* 21: 588-593.
- Kaplan LM, McGuckin M (1986) Increasing handwashing compliance with more accessible sinks. *Infect Control* 7: 408-410.
- Conley JM, Hill S, Ross J, Lertzman J, Loule TJ (1989) Handwashing practices in an intensive care unit: the effects of an educational program and its relationship to infection rates. *Am J Infect Control* 17: 330-339.
- Slaughter S, Hayden MK, Nathan C, Hu T-C, Rice T, VanVoorhis J, Matushek M, Franklin C, Weinstein RA (1996) A comparison of the effect of universal use of gloves and gowns with that of glove use alone on acquisition of vancomycin-resistant enterococci in a medical intensive care unit. *Ann Intern Med* 125: 448-456.
- Kirkland KB, Weinstein JM (1999) Adverse effects of contact isolation. *Lancet* 354: 1177-1178.
- Maury E, Alzieu M, Baudel JL, Haram N (2000) Availability of an alcohol solution can improve hand disinfection compliance in an intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 324-327.

26. Bischoff W, Reynolds TM, Sessler CN, Edmond MB, Wenzel RP (2000) Handwashing compliance by health care workers. The impact of introducing an accessible, alcohol-based hand antiseptic. *Arch Intern Med* 160: 1017-1021.
27. Pettinger A, Nettleman MD (1991) Epidemiology of isolation precautions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 12: 303-307.
28. Wurtz R, Moye G, Jovanovic B (1994) Handwashing machines, handwashing compliance, and potential for cross-contamination. *Am J Infect Control* 22: 228-230.
29. Donowitz LG (1987) Handwashing technique in a pediatric intensive care unit. *Am J Dis Child* 141: 683-685.
30. DeCarvalho M, Lopes JMA, Pellitteri M (1989) Neonatal Department, Fernandes Figueira Institute, and Ministry of Health. Frequency and duration of handwashing in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 8: 179-180.
31. Lohr JA, Ingram DL, Dudley SM, Lawton EL, Donowitz LG (1991) Hand washing in pediatric ambulatory settings. An inconsistent practice. *Am J Dis Child* 145: 1198-1199.
32. Raju TNK, Kobler C (1991) Improving handwashing habits in the newborn nurseries. *Am J Med Sci* 302: 355-358.
33. Larson EL, McGinley KJ, Foglia A, Leyden JJ, Boland N, Larson J, Altobelli LC, Salazar-Lindo E (1992) Handwashing practices and resistance and density of bacterial hand flora on two pediatric units in Lima, Peru. *Am J Infect Control* 20: 65-72.
34. Pelke S, Ching D, Easa D, Melish ME (1994) Gowning does not affect colonization or infection rates in a neonatal intensive care unit. *Arch Pediatr Adolesc Med* 148: 1016-1020.
35. Tibballs J (1996) Teaching hospital medical staff to handwash. *Med J Aust* 164: 395-398.
36. Avila-Aguero ML, Umana MA, Jimenez AL (1998) Handwashing practices in a tertiary-care, pediatric hospital and the effect on an educational program. *Clin Perform Qual Health Care* 6: 70-72.
37. Meengs MR, Giles BK, Chisholm CD, Cordell WH, Nelson DR (1994) Hand washing frequency in an emergency department. *J Emerg Nurs* 20: 183-188.
38. Dorsey ST, Cydulka RK, Emerman CL (1996) Is handwashing teachable?: failure to improve hand-washing behavior in an urban emergency department. *Acad Emerg Med* 3: 360-365.
39. Larson EL and APIC Guidelines Committee (1995) APIC guideline for handwashing and hand antisepsis in health care settings. *Am J Infect Control* 23: 251-269.
40. McLane C, Chenelly S, Sylwestrak M, Kirchhoff KT (1983) A nursing practice problem: failure to observe aseptic technique. *Am J Infect Control* 11: 178-182.
41. Broughall JM (1984) An automatic monitoring system for measuring handwashing frequency. *J Hosp Infect* 5: 447-453.
42. Larson E, Leyden JJ, McGinley KJ, Grove GL, Talbot GH (1986) Physiologic and microbiologic changes in skin related to frequent handwashing. *Infect Control* 7: 59-63.
43. Taylor LJ (1978) An evaluation of handwashing techniques-1. *Nursing Times* 54-55.
44. Larson E, Killien M (1982) Factors influencing handwashing behavior of patient care personnel. *Am J Infect Control* 10: 93-99.
45. Ojajarvi J, Makela P, Rantasalo I (1977) Failure of hand disinfection with frequent hand washing: a need for prolonged field studies. *J Hyg* 79: 107-119.
46. Larson EL, Norton Hughes CA, Pyrak JD, Sparks SM, Cagatay EU, Bartkus JM (1998) Changes in bacterial flora associated with skin damage on hands of health care personnel. *Am J Infect Control* 26: 513-521.
47. Ayliffe GAJ, Babb JR, Davies JG, Lilly HA (1988) Hand disinfection: a comparison of various agents in laboratory and ward studies. *J Hosp Infect* 11: 226-243.
48. Boyce JM, Kelliher S, Vallande N (2000) Skin irritation and dryness associated with two hand hygiene regimens: soap and water handwashing versus hand antisepsis with an alcoholic hand gel. *Infect Control Hosp Epidemiol* 21: 442-448.
49. Pittet D (2001) Compliance with hand disinfection and its impact on nosocomial infections. *J Hosp Infect* 28(Suppl A): 40-46.
50. Gould D, Chamberlain A (1997) The use of a ward-based educational teaching package to enhance nurses' compliance with infection control procedures. *J Clin Nursing* 6: 55-67.
51. Fox MK, Langner SB, Wells RW (1974) How good are hand washing practices? *Am J Nursing* 74: 1676-1678.
52. Quraishi ZA, McGuckin M, Blais FX (1984) Duration of handwashing in intensive care units: a descriptive study. *Am J Infect Control* 11: 178-182.

53. Larson E, McGeer A, Quraishi A, Krenzischek D, Parsons BJ, Holdford J, Hierholzer WJ (1991) Effect of an automated sink on handwashing practices and attitudes in high-risk units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 12: 422-428.
54. Taylor LJ (1978) An evaluation of handwashing techniques-2. *Nursing Times* 108-110.
55. Boyce JM (1999) It is time for action: Improving hand hygiene in hospitals. *Ann Intern Med* 130: 153-155.
56. Sproat LJ, Inglis TJ (1994) A multicentre survey of hand hygiene practice in intensive care units. *J Hosp Infect* 26: 137-148.
57. Larson E, Kretzer EK (1995) Compliance with handwashing and barrier precautions. *J Hosp Infect* 30(Suppl): 88-106.
58. Kretzer EK, Larson EL (1998) Behavioral interventions to improve infection control practices. *Am J Infect Control* 26: 245-253.
59. Pittet D (2000) Improving compliance with hand hygiene in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 21: 381-386.
60. Pittet D (2001) Improving adherence to hand hygiene practice: a multidisciplinary approach. *Emerg Infect Dis* 7: 234-240.
61. Voss A, Widmer AF (1997) No time for handwashing? Handwashing versus alcoholic rub: can we afford 100 % compliance? *Infect Control Hosp Epidemiol* 18: 205-208.
62. Larson E (1985) Handwashing and skin physiologic and bacteriologic aspects. *Infect Control* 6: 14-23.
63. Larson E (1999) Skin hygiene and infection prevention: more of the same or different approaches? *Clin Infect Dis* 29: 1287-1294.
64. Berndt U, Wigger-Alberti W, Gabard B, Elsner P (2000) Efficacy of a barrier cream and its vehicle as protective measures against occupational irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 42: 77-80.
65. McCormick RD, Buchman TL, Maki D (2000) Double-blind, randomized trial of scheduled use of a novel barrier cream and an oil-containing lotion for protecting the hands of health care workers. *Am J Infect Control* 28: 302-310.
66. Doebbeling BN, Pfaller MA, Houston AK, Wenzel RP (1988) Removal of nosocomial pathogens from the contaminated glove. *Ann Intern Med* 109: 394-398.
67. Thompson BL, Dwyer DM, Ussery XT, Denman S, Vacek P (1997) Handwashing and glove use in a long-term care facility. *Infect Control Hosp Epidemiol* 18: 97-103.
68. Semmelweis I (1861) *Die Aetiologie, der Begriff und die Prophylaxis des Kindbettfiebers*. C.A. Hartleben's Verlag-Expedition, Pest, Wien und Leipzig.
69. Céline C-F (1997) *Semmelweis et autres récits médicaux*. Gallimard, France.
70. Larson EL, Early E, Cloonan P, Sugrue S, Parides M (2000) An organizational climate intervention associated with increased handwashing and decreased nosocomial infections. *Behavioral Medicine* 26: 14-22.
71. Larson EL, Bryan JL, Adler LM, Blane CA (1997) Multifaceted approach to changing handwashing behavior. *Am J Infect Control* 25: 3-10.
72. Aspock C, Koller WA (1999) Simple hand hygiene exercise. *Am J Infect Control* 27: 370-372.
73. McGuckin M, Waterman R, Porten L, Bello S, Caruso M, Juzaitis B, Krug E, Mazer S, Ostrawski S (1999) Patient education model for increasing handwashing compliance. *Am J Infect Control* 27: 309-314.
74. Khatib M, Jamaleddine G, Abdallah A, Ibrahim Y (1999) Hand washing and use of gloves while managing patients receiving mechanical ventilation in the ICU. *Chest* 116: 172-175.
75. Zimakoff J, Kjelsberg AB, Larsen SO, Holstein B (1992) A multicenter questionnaire investigation of attitudes toward hand hygiene, assessed by the staff in fifteen hospitals in Denmark and Norway. *Am J Infect Control* 20: 58-64.
76. Daschner FD (1988) How cost-effective is the present use of antiseptics? *J Hosp Infect* 11(Suppl A): 227-235.
77. Harbarth S, Sudre P, Dharan S, Cadenas M, Pittet D (1999) Outbreak of *Enterobacter cloacae* related to understaffing, overcrowding and poor hygiene practices. *Infect Control Hosp Epidemiol* 20: 598-603.
78. Fridkin S, Pear SM, Williamson TH, Galgiani JN, Jarvis WR (1996) The role of understaffing in central venous catheter-associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 17: 150-158.
79. Teare EL, Cookson B, French GL, Jenner EA (1999) UK handwashing initiative. *J Hosp Infect* 43: 1-3.

80. Weeks A (1999) Why I don't wash my hands between each patient contact. *BMJ* 319: 518.
81. Larson EL, Aiello AE, Bastyr J, Lyle C, Stahl J, Cronquist A, Lai L, Della-Latta P (2001) Assessment of two hand hygiene regimens for intensive care unit personnel. *Crit Care Med* 29: 944-951.
82. Winnefeld M, Richard MA, Drancourt M, Grobb JJ (2000) Skin tolerance and effectiveness of two hand decontamination procedures in everyday hospital use. *Br J Dermatol* 143: 546-550.
83. Larson E (1984) Effects of handwashing agent, handwashing frequency, and clinical area on hand flora. *Am J Infect Control* 11: 76-82.
83. Maki DG (1989) The use of antiseptics for handwashing by medical personnel. *J Chemother* 1 (Suppl): 3-11.
84. Massanari RM, Hierholzer WJ, Jr (1984) A crossover comparison of antiseptic soaps on nosocomial infection rates in intensive care units. *Am J Infect Control* 12: 247-248.
85. Webster J, Faoagali JL, Cartwright D (1994) Elimination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a neonatal intensive care unit after hand washing with triclosan. *J Paediatr Child Health* 30: 59-64.
86. Zafar AB, Butler RC, Reese DJ, Gaydos LA (1995) Use of 0.3 % triclosan (Bacti-Stat*) to eradicate an outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal nursery. *Am J Infect Control* 23: 200-208.
87. Casewell M, Phillips I (1977) Hands as route of transmission for *Klebsiella* species. *Br Med J* 2: 1315-1317.
88. Vicca AF (1999) Nursing staff workload as a determinant of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* spread in an adult intensive therapy unit. *J Hosp Infect* 43: 109-113.
89. Hugonnet S, Perneger TV, Pittet D, and the members of the Infection Control Program (2002) Alcohol-based handrub improves compliance with hand hygiene in intensive care units. *Arch Intern Med* 162: 1037-1043.

D. PITTEL, S. J. HARBARTH

■ Einleitung

Im Jahr 1988 schrieb Franz Daschner: „*In der Literatur gibt es nicht eine Studie zum Thema der Kosteneffektivität in der Händehygiene. (. . .) Niemand hat jemals nachgewiesen, dass der Einsatz eines Antiseptikums kosteneffektiver ist als der Einsatz einfacher Seife*“ [1].

Annähernd 15 Jahre später hat sich an der oben beschriebenen Situation nichts geändert. Eine MEDLINE-Suche mit den Schlagwörtern „Hand“ und „Kosten“ führte nicht zu einer einzigen wissenschaftlichen Originalstudie, die sich speziell mit dem Thema der Kosteneffektivität von verschiedenen Produkten für die Händedesinfektion bzw. dem exakten finanziellen Nutzen einer besseren Beachtung und Einhaltung der Empfehlungen zur Händehygiene (Compliance) im Krankenhaus befasste. Neuere Arbeiten, die einige der finanziellen Effekte der Händehygiene auch nur ungefähr einzuschätzen versuchten und die potentiellen Vorteile von Handantiseptika auf Alkoholbasis im Vergleich zum herkömmlichen Händewaschen mit Wasser und Seife beleuchteten, bleiben rar.

Trotz dieser spärlichen Datenlage sollen in der vorliegenden Arbeit einige wirtschaftliche Betrachtungen zur Händehygiene umrissen werden. Zunächst stellen wir zusammenfassende Daten zu den finanziellen Auswirkungen nosokomialer Infektionen und der Übertragung von antibiotikaresistenten Keimen im Krankenhaus vor. Dann wollen wir Vermutungen über die zu erwartenden finanziellen Einsparungen durch eine verbesserte Händehygiene-Compliance anstellen und dabei auch Situationen berücksichtigen, bei denen eine Händedesinfektion auf Alkoholbasis bevorzugt wurde, und zuletzt einige unserer eigenen Beobachtungen vorstellen, die wir an den Genfer Universitätskliniken in der Schweiz gemacht haben. Da definitive Schlussfolgerungen zur Kosteneffektivität von verschiedenen Mitteln zur Händedesinfektion aufgrund fehlender repräsentativer und aussagekräftiger Daten nicht möglich sind, haben wir im letzten Abschnitt dieser Arbeit einen Forschungsplan für zukünftige Untersuchungen skizziert.

■ Finanzielle Bedeutungen nosokomialer Kreuzinfektionen und Antibiotikaresistenzen

Nosokomiale Infektionen sind mit einem vermehrten Verbrauch von Ressourcen verbunden. Im erfolgreichen Wettbewerb um diese Ressourcen müssen die mit der Infektionskontrolle Beauftragten sowie die Krankenhaus-Hygieniker wirtschaftliche Analysen vorlegen, die den ökonomischen Vorteil von Präventivmaßnahmen untermauern; dies gilt insbesondere in Ländern, die ein DRG-System für die Kostenerstattung einsetzen. Die geschätzten Kosten der Maßnahmen und die tatsächlichen Einsparungen durch auf diese Weise verhinderte nosokomiale Infektionen sind Schlüsselgrößen, die es bei der Ermittlung der Kosteneffektivität zu beurteilen gilt [2].

In der neueren Literatur wird immer wieder über die finanziellen Konsequenzen von nosokomialen Kreuzinfektionen und Antibiotikaresistenzen berichtet [3, 4]. Da sie bei 3 bis 15 von 100 stationär behandelten Patienten auftreten, [5] verursachen nosokomiale Infektionen erhebliche finanzielle Kosten. Laut Wenzel's Modell [6, 7] könnten in einer US-Klinik mit 250 Betten und 8.000 Aufnahmen jährlich sowie einer niedrigen Infektionsrate von nur 5 %, 14 zusätzliche Todesfälle im Jahr Folge dieser nosokomialen Infektionen sein. Auch bei äußerst vorsichtiger Schätzung der Mortalität deutet dieses Modell darauf hin, dass sich die jährlichen Ersparnisse für ein gerettetes Leben auf \$ 1.786 bis \$ 7.143 belaufen. Hinsichtlich der Morbidität würden sich die Grenzkosten bzw. die variablen Kosten für die zusätzlich erforderlichen Klinikeinweisungen in diesem theoretischen Krankenhausmodell mit 5 %iger Infektionsrate auf \$ 840.000 pro Jahr belaufen.

Bezüglich der finanziellen Konsequenzen, die Antibiotikaresistenzen im stationären Bereich haben, lieferten zwei neuere Übersichtsarbeiten eine Zusammenfassung von Untersuchungsbeispielen über die wirtschaftlichen Folgen der Übertragung von antibiotikaresistenten Keimen [8, 9]. Die direkten aus Antibiotikaresistenzen resultierenden medizinischen Kosten beinhalten unter anderem die Kosten für teurere Antibiotika, Personalkosten, Laborkosten, Kosten durch zusätzliche Krankenhaustage aufgrund des Versagens initial eingeleiteter empirischer Therapien sowie durch Isolierung und sonstige Maßnahmen zur Infektionskontrolle verursachte Kosten [9]. Entsprechend werden die jährlichen direkten Kosten, die in den USA durch antibiotikaresistente Bakterien hervorgerufen werden, auf 4 bis 5 Milliarden US-Dollar geschätzt [8].

Eine unlängst veröffentlichte Studie über Todesfälle in einer grossen Klinikpopulation, die sämtliche in 13 Counties der New York City Metropolitan Area im Jahr 1995 stationär behandelte Patienten einschloss, kam zu dem Ergebnis, dass die direkten medizinischen Kosten, bestehend aus Krankenhauskosten, Ärztehonorare für die Zeit des stationären Aufenthalts und medizinische Dienstleistungen für Patienten mit MRSA, um 8 Prozent höher lagen als für Patienten mit MSSA [10]. Die höheren Kosten für die Behandlung von MRSA-Infektionen spiegeln die höheren Kosten für den Einsatz von Vancomycin, längere stationäre Aufenthalte und die für die Patientenisolierung erforderlichen Maßnahmen wieder [10].

■ Finanzielle Auswirkungen einer verbesserten Händehygiene-Compliance

Nicht überraschend ist der aktuelle Konsens, dass mässig erhöhte Kosten für Produkte zur Händedesinfektion auf Alkoholbasis nicht ins Gewicht fallen, verglichen mit den im vorigen Kapitel genannten zusätzlichen Krankenhauskosten und durch schwere nosokomiale Infektionen verlorene Lebensjahre [11]. Zum Beispiel legten Wenzel et al. nahe, dass eine Steigerung der Händedesinfektionshäufigkeit um 28 % zu einem Rückgang der nosokomialen Septikämien um 56 Fälle pro 10.000 intensivpflichtiger Patienten führen könnte, was einem Rückgang der Inzidenzdichte der nosokomialen Septikämie-Fälle um 22 % entspricht [12]. In Abhängigkeit von den verschiedenen Annahmen für die Zahl der an nosokomialen Septikämie verstorbenden Patienten, könnte sich die Zahl der geretteten Leben auf 469 bis 1874 pro Jahr belaufen [12].

J. Boyce stellte unlängst die These auf, dass, wenn der vermehrte Einsatz von Hände-Desinfektionsmitteln auf Alkoholbasis die Zahl der nosokomialen Infektionen auch nur um einige wenige Fälle pro Jahr reduzieren könnte, die durch verhinderte Infektionen erzielten Einsparungen die erhöhten Kosten für Mittel auf Alkoholbasis mehr als ausgleichen würden [11]. Außerdem schätzte Boyce das jährliche Gesamtbudget für Seifen und Hände-Desinfektionsmittel in seiner 450-Betten-Klinik auf ungefähr 1 US-Dollar pro Patient und Tag. Zusätzliche Kosten, die durch fünf nosokomiale Infektionen von durchschnittlicher Schwere verursacht werden, entsprächen dem gesamten Jahresbudget für Seife und Händehygieneverprodukte, die im Bereich der stationären Patientenversorgung zum Einsatz kommen. Insbesondere die Prävention einer einzigen schweren chirurgischen Wundinfektion, Pneumonie oder Septikämie würde die zusätzlichen Ausgaben im Zusammenhang mit der Verwendung eines Antiseptikums anstelle einer einfachen, nicht antibakteriell wirkenden Seife finanziell wettmachen.

Zwei Studien liefern grobe quantitative Einschätzungen des Nutzens einer verbesserten Händehygiene. Webster und Kollegen [13] berichteten eine Kostenersparnis von circa 17.000 US-Dollar infolge eines verminderten Vancomycin-Einsatzes nach beobachtetem Rückgang der MRSA-Inzidenz auf einer Neonatal-Intensivstation über einen Zeitraum von 7 Monaten. Im folgenden Kapitel möchten wir einige konkreteren Zahlenbeispiele aus unserer eigenen Erfahrung an den Universitätskliniken Genf vorstellen.

■ Genfer Erfahrungen zu den Händedesinfektionskosten

Wir berichteten unlängst über die Ergebnisse einer erfolgreichen klinikweiten Kampagne zur Förderung der Händehygiene mit spezieller Betonung auf der antiseptischen Händedesinfektion ohne Wasser am Krankenbett, die eine nachhaltig verbesserte Händehygiene-Compliance zur Folge hatte [14]. Unsere Strategie zur Förderung der Händehygiene beinhaltete eine Überwachung der Compliance und ein Performance-Feedback sowie den Einsatz von farbigen Postern, die in wichtigen

Bereichen in der Klinik aufgehängt wurden und auf die Bedeutung der Händehygiene, Kreuzübertragungen und nosokomiale Infektionen hinwiesen („Talking Walls“ – siehe dazu auch unter: www.hopisafe.ch). Die Kampagne zur Förderung der Händehygiene an den Genfer Universitätskliniken stellt die erste veröffentlichte Erfahrung mit einer nachhaltig verbesserten Compliance in der Händehygiene dar, die mit einer vorübergehenden Senkung von nosokomialen Infektionen und MRSA-Übertragungen einherging. Der multimodale Ansatz, der zum Erfolg der Werbekampagne beitrug, beinhaltete eine wiederholte Überwachung der Compliance und ein Performance-Feedback über das Einhalten der Händehygieneempfehlungen, Kommunikation und pädagogische Vorgehensweise, allgegenwärtige Erinnerungshilfen in der Arbeitsumgebung, aktive Beteiligung und Feedback sowohl auf individueller als auch institutioneller Ebene sowie die Einbindung von Führungskräften. Die Händedesinfektion durch Einreiben eines Antiseptikums ohne Verwendung von Wasser wurde nahezu an der ganzen Einrichtung propagiert. Die Förderung dieser antiseptischen Händedesinfektion am Krankenbett trug in erheblicher Weise zur einer verbesserten Compliance bei. Das Befolgen der Empfehlungen zur Händehygiene verbesserte sich erheblich ($p < 0,001$) von 48 % im Jahr 1994 auf 66 % im Jahr 1997, vorwiegend infolge einer zunehmenden Bevorzugung von Händedesinfektionsmitteln zum Einreiben. Die Maßnahme war assoziiert mit einem signifikanten Rückgang der nosokomialen Infektionen und MRSA-Kreuzübertragungen über einen Zeitraum von 4 Jahren.

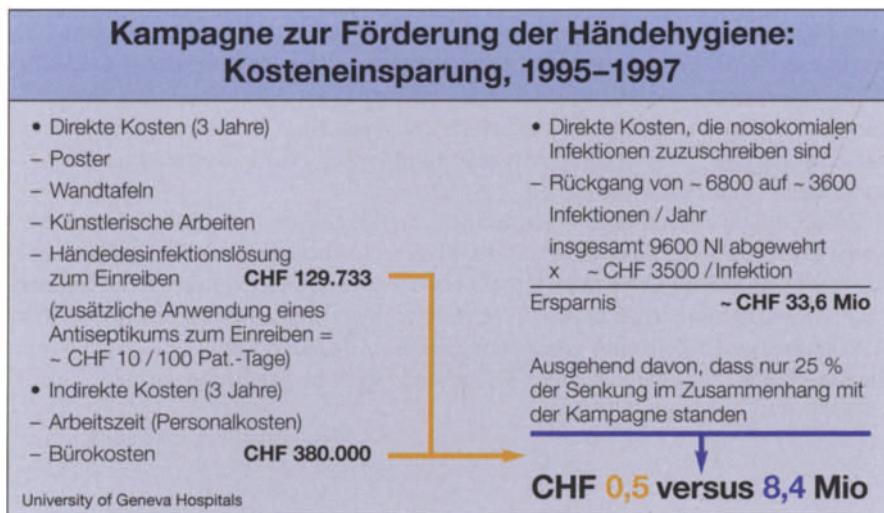


Abb. 1: Adaptiert [14]

Bei Berücksichtigung sowohl der direkten Kosten im Zusammenhang mit der Maßnahme (vermehrter Einsatz von Hände-Desinfektionsmitteln zum Einreiben sowie Vervielfältigung und Installation vieler Poster) als auch der indirekten Kosten im Zusammenhang mit Personalkosten (Abb. 1), veranschlagten wir die Kosten für die Werbekampagne an den Genfer Universitätskliniken mit weniger als 63.300 Euro pro Jahr, was im Durchschnitt 1,58 Euro pro stationär behandeltem Patienten

entspricht. Zusätzliche Kosten im Zusammenhang mit dem vermehrten Einsatz von Hände-Desinfektionsmitteln ohne Wasser beliefen sich auf durchschnittlich 6,75 Euro pro 100 Patiententage. Wenn man vorsichtige Schätzungen von 2.300 Euro Einsparung pro abgewendeter Infektion zugrundelegt und davon ausgeht, dass nur 25 % des beobachteten Infektionsrückgangs mit einer verbesserten Händehygiene-praxis assoziiert wurden, kann die Kampagne als größtenteils kostensparend bezeichnet werden [14].

■ Pharmakoökonomische Methoden für die zukünftige Forschung in der Händehygiene

Ökonomische Fragestellungen gewinnen in der Beurteilung der verschiedenen Strategien zur Infektionskontrolle und insbesondere der Händehygienepraktiken zunehmend an Bedeutung [2]. Es sind drei wichtige pharmakoökonomische Methoden zu unterscheiden, die zur Bewertung der Kosten und Effektivität von Hände-Desinfektionsmitteln sowie Infektionskontrollmaßnahmen zum Einsatz kommen können: die Analyse zur Kostenminimierung, die Kosten-Effektivitäts-Analyse sowie die Kosten-Nutzen-Analyse (Tab. 1). Jede Methode bewertet die Kosten auf Geldbasis, der Unterschied liegt in den Outcome-Größen. Jede dieser Methoden könnte in zukünftigen Untersuchungen zur Kosteneffektivität von verschiedenen Händehygieneprodukten zur Anwendung kommen. Je nach Szenario kann jedoch eine Methode geeigneter sein als die anderen.

Methoden	Outcome-Grösse	Ziel
Analyse zur Kostenminimierung	Geht von gleichwertigen Outcomes aus	Auswahl des Produkts mit den niedrigsten Kosten
Kosten-Nutzen-Analyse	Geldwert (Dollar oder Euro)	Ermittlung des Produkts mit dem besten Kosten-Nutzen-Verhältnis
Kosten-Effektivitäts-Analyse	Natürliche oder physikalische Einheiten	Ermittlung der Maßnahme mit den niedrigsten Kosten pro Effektivitätseinheit

Tab. 1: Wichtige pharmakoepidemiologische Methoden

Analyse zur Kostenminimierung

Bei der Analyse zur Kostenminimierung werden die Kosten von zwei oder mehr Produkten mit identischen Outcomes verglichen. Ziel ist es, das kostengünstigste Produkt zu ermitteln. Da der Outcome, den die Produkte erzielen, voraussichtlich der gleiche sein wird, geht dieser in die Untersuchung zur Kostenminimierung nicht

ein, sondern nur die Kosten der Produkte. Die Annahme von identischen oder gleichwertigen Outcomes ist wichtig und muss hinreichend dokumentiert sein. In der Praxis kann es schwierig sein festzustellen, ob zwei Handdesinfektionsmittel, die nicht den gleichen 70 %igen Isopropylalkohol enthalten, die gleiche Wirksamkeit besitzen. Es ist daher unangemessen, bei Hände-Desinfektionsmitteln, die möglicherweise unterschiedliche Wirksamkeitsraten aufweisen, die Methode der Kostenminimierung zur Anwendung zu bringen.

BEISPIEL

Ein einfaches Beispiel für eine Analyse zur Kostenminimierung ist die Bewertung der Kostenunterschiede zwischen einem Generikum zur Handhygiene, das von der lokalen Krankenhausapotheke hergestellt wird, und dem industriell hergestellten Produkt eines gewinnorientiert operierenden Unternehmens, wobei darauf zu achten ist, dass beide Produkte exakt die gleiche Alkoholformulierung enthalten.

Kosten-Nutzen-Analyse

Die Kosten-Nutzen-Analyse ähnelt der Analyse zur Kostenminimierung insofern, als dass Kosten auf Geldbasis bewertet werden, mit dem Unterschied, dass die Kosten-Nutzen-Analyse die Kosten in Dollar bzw. Euro und die Auswirkungen von zwei oder mehr Produkten mit ähnlichen oder verschiedenen Outcomes vergleicht. In die Bewertung gehen also nicht nur die Kosten nach rein finanziellen Gesichtspunkten ein, sondern es werden auch die erzielten Resultate (Outcomes) im einzelnen genauer unter die Lupe genommen. Da die Kosten und Outcomes auf Geldbasis bewertet werden, verfolgt die Kosten-Nutzen-Analyse das Ziel, dasjenige Produkt unter allen Alternativen zu ermitteln, das das beste Kosten-Nutzen-Verhältnis aufweist. Kosten-Nutzen-Analysen gehen davon aus, dass für eine bestimmte Maßnahme oder ein Programm nur begrenzte Ressourcen zur Verfügung stehen. Der Vorteil einer Kosten-Nutzen-Analyse liegt darin, dass sie Entscheidungsträgern im Gesundheitswesen erlaubt, verschiedene Maßnahmen zu vergleichen, da nun die Outcomes auf Geldbasis verglichen werden. Typischerweise werden bei der Kosten-Nutzen-Analyse Gelder, die für eine Maßnahme im Gesundheitswesen aufgebracht werden müssen, gegen Geldbeträge, die durch die Anwendung einer anderen Maßnahme eingespart wurden, aufgerechnet. Jedoch haben auch Kosten-Nutzen-Analysen ihre Grenzen. Viele Outcome-Maßnahmen sind schwierig auf Geldbasis zu quantifizieren. Außerdem kann es, wenn eine Outcome-Grösse wie zum Beispiel gewonnene Lebensjahre in Geldwert ausgedrückt werden, zu ethischen Debatten kommen. Aufgrund dieser nicht zu unterschätzenden Nachteile finden Kosten-Nutzen-Bewertungen nur selten Eingang in die medizinische Literatur.

BEISPIEL

Ein Entscheidungsträger möchte ermitteln, ob die Bereitstellung von Ressourcen für alkoholhaltige Hände-Desinfektionsmittel auf einer Station für Schwerkranken eine bessere Investition darstellt als der Einsatz von antibiotikabeschichteten Kathetern, auch wenn diese beiden Maßnahmen unterschiedliche Outcome-Größen anstreben.

Kosten-Effektivitäts-Analyse

Die dritte pharmakoökonomische Methode ist die Kosten-Effektivitäts-Analyse, die die häufigste in der wirtschaftlichen Analyse zur Anwendung kommende Methode darstellt. Sie vergleicht die Nettokosten einer gesundheitspolitischen Maßnahme auf Geldbasis mit einer klinischen Outcome-Größe oder der Effektivität, z. B. anhand der Sterblichkeitsraten oder gewonnenen Lebensjahren. Im Unterschied zur Kosten-Nutzen-Analyse geht die Kosten-Effektivitäts-Analyse davon aus, dass es ein einziges Behandlungsziel gibt, und soll daher dasjenige Produkt ermitteln, das die geringsten Kosten verursacht.

BEISPIEL

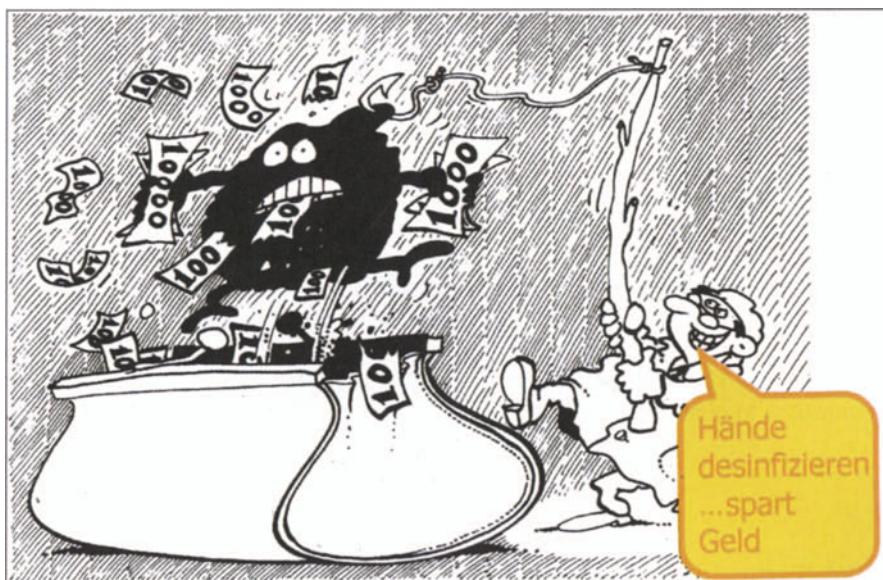
Wenn das allgemein anerkannte Ziel darin besteht, die nosokomiale Infektionsrate zu senken, könnte eine Kosten-Effektivitäts-Analyse zum Einsatz kommen, um verschiedene Mittel zur Senkung der Kreuz-Übertragungen von nosokomialen Keimen zu vergleichen, vorausgesetzt eine solche Senkung führt zu einem Gewinn an Lebensjahren. Zum Beispiel könnten spezielle Isolierungsmaßnahmen, die bei Patienten mit multiresistenten Keimen zum Einsatz kommen, verglichen werden mit der Förderung von Standardpräventivmaßnahmen unter spezieller Beachtung der Händehygiene. Die Maßnahme mit den niedrigsten Kosten pro gewonnenem Lebensjahr wäre dann die zu bevorzugende Maßnahme.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ungeachtet dessen, welcher methodische Ansatz letztlich für die Analyse der wirtschaftlichen Auswirkungen der Händehygiene herangezogen wird, dieser in jedem Falle objektive und reproduzierbare Daten liefern sollte, die aussagekräftige Schlussfolgerungen über die Kosten und Outcomes der Verwendung eines bestimmten Produktes oder des Einsatzes einer bestimmten Maßnahme erlauben.

■ Schlussfolgerungen

Im erfolgreichen Propagieren einer besseren Händehygiene und dem Einsatz von Hände-Desinfektionsmitteln auf Alkoholbasis wurden beträchtliche Fortschritte erzielt. Unglücklicherweise wurden zu diesem Thema jedoch bislang keine hinreichenden ökonomischen Betrachtungen angestellt. Außerdem sind nur spärliche Informationen über die Kosten der verschiedenen Produkte zur Händehygiene verfügbar, da die Anwendung von Hände-Desinfektionsmitteln von Land zu Land, und auch von Klinik zu Klinik, aufgrund von unterschiedlichen Anwendungsgewohnheiten und unterschiedlichen Produktpreisen erheblich variiert. Erst eine unlängst veröffentlichte klinische Studie, die an zwei Intensivstationen in den USA durchgeführt worden war, konnte zeigen, dass die Kosten für den Einsatz eines alkoholhaltigen Hände-Desinfektionsmittels zum Einreiben nur halb so hoch sind wie die Kosten, die der Einsatz einer antibakteriell wirksamen Seife zum Händewaschen verursacht (\$ 0,025 versus \$ 0,05 pro Anwendung) [15].

Es sind weitere Studien erforderlich, idealerweise in Form von randomisierten klinischen Studien, die prospektiv erhobene Informationen über zu erwartende Kosten und gleichzeitig die Beobachtung und Erfassung von nosokomialen Infektionen berücksichtigen, um das positive Kosten-Nutzen-Verhältnis von Strategien zur Förderung der Händehygiene weiter zu untermauern. Die Kosten-Nutzen-Analyse nimmt eine Einschätzung sämtlicher Kosten und nutzbringender Vorteile eines geplanten Hygieneprogramms nach vergleichbaren wirtschaftlichen Einheiten vor, unabhängig davon, wem sie erwachsen. Die Ausgewogenheit der Kosten und des Nutzens stellt ein Maß für den Wert eines Hygieneplanes dar. Obgleich ausgefeilte Kosten-Effektivitäts-Analysen für den Vergleich der Kosten von Alternativstrategien für das Erreichen eines gegebenen



Outcomes erforderlich sind, ist dennoch klar, dass sich eine bessere Compliance in der Händehygiene in den meisten Fällen kosteneffektiv auswirkt, zumindest aus gesellschaftspolitischer Perspektive. Die unlängst gemachten Erfahrungen lassen keinen anderen Schluss zu, als dass eine verbesserte Händehygienepraxis, auch mit der zusätzlichen Anwendung von Hände-Desinfektionsmitteln auf Alkoholbasis, in großen Teilen kostensparend ist.

Literatur

1. Daschner FD (1988) How cost-effective is the present use of antiseptics? *J Hosp Infec* 11 Suppl A: 227-235
2. Saint S, Chenoweth C, Fendrick AM (2001) The role of economic evaluation in infection control. *Am J Infect Control* 29 (5): 338-344
3. Carmeli Y, Troillet N, Karchmer AW, Samore MH (1999) Health and economic outcomes of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Intern Med* 159 (10): 1127-1132
4. Schulgen G, Kropec A, Kappstein I, Daschner F, Schumacher M (2000) Estimation of extra hospital stay attributable to nosocomial infections: heterogeneity and timing of events. *J Clin Epidemiol* 53(4): 409-417
5. Pittet D, Harbarth S, Ruef C, et al (1999) Prevalence and risk factors for nosocomial infections in four university hospitals in Switzerland. *Infect Control Hosp Epidemiol* 20 (1): 37-42
6. Doebbeling BN, Wenzel RP (1990) The direct costs of universal precautions in a teaching hospital. *JAMA* 264: 2083-2087
7. Wenzel RP (1995) The Lowbury Lecture. The economics of nosocomial infections *J Hosp Infect* 31(2): 79-87
8. McGowan JE, Jr (2001) Economic impact of antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 7 (2): 286-92
9. Howard D, Cordell R, McGowan JE, Jr, Packard RM, Scott RD, Solomon SL (2001) Measuring the economic costs of antimicrobial resistance in hospital settings: summary of the Centers for Disease Control and Prevention-Emory Workshop. *Clin Infect Dis* 33 (9): 1573-1578
10. Rubin RJ, Harrington CA, Poon A, Dietrich K, Greene JA, Moiduddin A (1999) The economic impact of *Staphylococcus aureus* infection in New York City hospitals. *Emerg Infect Dis* 5 (1): 9-17
11. Boyce JM (2000) Using alcohol for hand antisepsis: dispelling old myths. *Infect Control Hosp Epidemiol* 21 (7): 438-441
12. Wenzel RP, Edmond MB (2001) The impact of hospital-acquired bloodstream infections. *Emerg Infect Dis* 7 (2): 174-177
13. Webster J, Faoagali JL, Cartwright D (1994) Elimination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a neonatal intensive care unit after hand washing with triclosan. *J Paediatr Child Health* 30 (1): 59-64
14. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, et al (2000) Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Lancet* 356 (9238): 1307-1312
15. Larson EL, Aiello AE, Bastyr J, et al (2001) Assessment of two hand hygiene regimens for intensive care unit personnel. *Crit Care Med* 29: 944-951.

C. WENDT

■ Einleitung

Obwohl die Bedeutung der Händehygiene schon Mitte des 19. Jahrhunderts beschrieben wurde, wird nach wie vor diskutiert, welches die beste Methode der Händehygiene ist. Diese Diskussion schlägt sich nicht zuletzt in einer Reihe unterschiedlicher Leitlinien und Empfehlungen der verschiedenen Länder nieder.

In diesem Kapitel werden verschiedene Leitlinien zur präoperativen und Routine-Händehygiene zusammengestellt und hinsichtlich der Technik der Durchführung und der Indikation für ihre Durchführung verglichen.

Für diese Übersicht standen die folgenden Leitlinien zur Verfügung:

USA 1985:	CDC guidelines for handwashing and hospital environmental control [13]
USA 1995:	APIC guideline for handwashing and hand antisepsis in health care settings [17]
USA 2001:	Draft guidelines for hand hygiene in healthcare settings [5]
Großbritannien 1997:	PHLS Preventing hospital-acquired infection: clinical guidelines [23]
Großbritannien 2001:	The epic project: standard principles for preventing hospital-acquired infections [9]
Canada 1998:	Infection control guidelines: hand washing, cleaning, disinfection and sterilization in health care [15]
Belgien 1990:	Recommendations pour la prévention des infections nosocomiales: hygiène des mains [2]
Deutschland 1985:	RKI Empfehlungen: Händewaschen und Händedesinfektion [1]
Deutschland 2001:	Mitteilungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut: Händehygiene [16]
Niederlande 1993:	Werkgroup infectie preventie; reiniging en desinfectie van de handen en de huid [25]
Schweden 1998:	Socialstyrelsens rapport: Infektionen in der Krankenpflege vorbeugen: Händehygiene [18]
Australien 1996:	Guidelines for the prevention of transmission of infectious diseases [20]

Australien 2001:	Infection control guidelines for the prevention of transmission of infectious diseases in the health care setting (Draft) [7]
Frankreich 1994:	Le lavage des mains [3]
Frankreich 2001:	Recommendations pour la désinfection des mains (Document provisoire soumis pour avis) [22]
Lithauen 1995:	Hand hygiene: recommendations for the personnel [4]

■ Terminologie

Der Vergleich von Leitlinien zur Händehygiene wird zunächst durch die uneinheitliche Terminologie erschwert. Für die präoperative Händehygiene wird zwar zu meist der Begriff „chirurgische Händedesinfektion“ [2] oder „chirurgische Händewaschung“ [13, 15] verwendet, für die in der klinischen Routine durchgeführte Händehygiene existieren jedoch weit mehr Bezeichnungen, z. B. „Routine-Händewaschen“ [20], „Händereinigung“ [25], „Händedesinfektion“ [15, 16], „Händewaschen des medizinischen Personals“ [13], „hygienisches Händewaschen“ [2] oder „hygienische Desinfektion“ [2]. Um Missverständnisse zu vermeiden, sollen hier die Definitionen des European Committee for Standardization [10] verwendet werden.

- Chirurgische Händewaschung: Behandlung der Hände vor einer Operation durch das Waschen mit einem geeigneten bakteriziden Produkt, das gegen die mikrobielle Flora der Hände gerichtet ist, um die Übertragung von Mikroorganismen in die chirurgische Wunde zu verhindern.
- Chirurgische Händedesinfektion: Behandlung der Hände vor einer Operation durch Einreiben (ohne Zugabe von Wasser) eines bakteriziden Produkts, das gegen die mikrobielle Flora der Hände gerichtet ist, um die Übertragung von Mikroorganismen in die chirurgische Wunde zu verhindern.
- Desinfizierende Händewaschung: Behandlung der Hände nach einer Kontamination durch das Waschen mit einem geeigneten bakteriziden Produkt gegen transiente Mikroorganismen, um deren Übertragung zu verhindern.
- Hygienische Händedesinfektion: Behandlung der Hände nach einer Kontamination durch Einreiben (ohne Zugabe von Wasser) mit einem bakteriziden Produkt gegen transiente Mikroorganismen, um deren Übertragung zu verhindern.

Von diesen Verfahren kann das einfache „Händewaschen“ mit Wasser und Seife ohne bakterizide Zusätze abgegrenzt werden.

■ Rechtliche Bedeutung der Empfehlungen

Nach Gerlach lassen sich Richtlinien, Standards und Leitlinien unterscheiden [14]. Eine Richtlinie ist eine Regelung des Handelns oder Unterlassens, die von einer rechtlich legitimierten Institution konsensiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wird, für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich ist und deren Nichtachtung

definierte Sanktionen nach sich zieht. Ein Standard ist eine maßgebliche Aussage über minimal akzeptable Versorgungsprozesse bzw. -ergebnisse oder einen Toleranzbereich akzeptabler Versorgungsprozesse bzw. -ergebnisse. Leitlinien sind systematisch entwickelte Empfehlungen, die Entscheidungen von Ärzten und Patienten über im Einzelfall angemessene gesundheitliche Versorgung ermöglichen sollen. Anders gesagt: Richtlinien müssen, Leitlinien und Standards sollen, andere Empfehlungen können befolgt werden [6].

Die wichtigste Aufgabe von Leitlinien ist dabei, die Variabilität in der Herangehensweise an klinische Probleme zu reduzieren und die einzelne Einrichtung davor zu schützen, das Rad jedes mal neu erfinden zu müssen [8]. Leitlinien haben allerdings auch eine haftungsrechtliche Bedeutung bei der Beurteilung von Kunstfehlern. Kann sich der Arzt darauf berufen Leitlinien eingehalten zu haben, so wird in der Regel davon ausgegangen, daß er die gebotene Sorgfalt hat walten lassen [19].

In diesem Sinne handelt es sich bei den „Richtlinien für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention“ des RKI eher um Leitlinien, denn sie sind nicht rechtsverbindlich und es existieren keine Sanktionen bei Nichtachtung. Sie dienen allerdings den Aufsichtsbehörden als Maßstab für ihre Begehungungen [11].

Auch wenn an dieser Stelle nicht auf die rechtliche Bedeutung der einzelnen Empfehlungen anderer Länder eingegangen werden kann, so handelt es sich wohl in den meisten Fällen um Leitlinien ohne Rechtsverbindlichkeit, daher werden in diesem Kapitel alle Empfehlungen als Leitlinien bezeichnet.

■ Wissenschaftliche Basis der Empfehlungen

Nur für wenige Dienstleistungen im Gesundheitswesen liegen kontrollierte Studien vor, die die Wirksamkeit dieser Verfahren bestätigen [12]. Daher wird heute häufig die Forderung erhoben, jeder einzelnen Empfehlung die ihr zugrundeliegende Qualität der Datenlage zuzuordnen [14]. Dies ermöglicht eine bessere Einschätzung der Wertigkeit einzelner Empfehlungen. Fünf der hier zusammengefassten Leitlinien wurden dementsprechend bewertet/eingeordnet. Die Klassifizierungen der Qualität der einzelnen Empfehlung beruht dabei auf den Ergebnissen klinischer Untersuchungen, auf der Meinung von Experten, auf der Anwendbarkeit in verschiedenen Krankenhaustypen und auf ökonomischen und technischen Aspekten (Tab. 1).

■ Technik der präoperativen Händehygiene

Für den Vergleich der Technik der präoperativen Händehygiene wurden jeweils nur die aktuellsten Leitlinien herangezogen. In einigen Leitlinien werden allerdings keine Angaben zur präoperativen Händehygiene gemacht, so zum Beispiel in den epic-Empfehlungen [9] oder den kanadischen Infection Control Guidelines [15]. Die empfohlenen Verfahren zur präoperativen Händehygiene anderer

Klassifizierung	CDC 1985 [13]			RKI 2000 [16]			CCDR 1998 [15]			epic 2001 [9]			SFHH 2001 [22]		
	I	II	III	IA	IB	II	I	II	III	1	2	3	C1 ⁽¹⁾	C2 ⁽¹⁾	C3 ⁽¹⁾
Randomisierte, kontrollierte, klinische Studien							+								
Gut geplante Studien	+				+			+		+ ⁽²⁾	+ ⁽³⁾		+	+	+
Hinweisende Studien		+				+		+			+		+	+	
Theoretische Grundlage		+				+		+							
Meinung der Mehrheit der Experten	+					+				+					
Meinung einiger Experten			+												
Empfehlung für alle Krankenhäuser	+	+				+									
Empfehlung für einige Krankenhäuser				+		+									
ökonomisch sinnvoll								+		+	+				
kostspielig												+			
technisch vernünftig											+	+			
technisch aufwendig												+		+	
ungenügend belegt oder undurchführbar													+		

Tab. 1: Wissenschaftliche Grundlage für die Klassifizierung der Empfehlungen modifiziert nach [24]

⁽¹⁾ alternative Gründe für die Gruppierung⁽²⁾ mehrere gut geplante Studien⁽³⁾ einige gut geplante Studien

Leitlinien lassen sich in drei verschiedene Gruppen unterteilen: chirurgisches Händewaschen mit antiseptischer Seife, chirurgische Händedesinfektion oder die Kombination aus Händewaschen mit einfacher Seife und anschließender Händedesinfektion (Tabelle 2). Nur für wenige der Empfehlungen werden Aussagen zur Qualität der Datenlage gemacht. Hierbei unterscheiden sich insbesondere die Empfehlungen zur Verwendung einer Bürste. Während in den deutschen Leitlinien das Verwenden einer Bürste für Nägel und Nagelfalze mit IA klassifiziert wird [16], wird in den CDC Leitlinien mit der Klassifizierung IB vom Verwenden der Bürste abgeraten [5].

In mehreren Leitlinien wird zwischen der ersten Operation eines Operateurs und den nachfolgenden Operationen unterschieden, indem das Verfahren der präoperativen Händehygiene für nachfolgende Operationen verkürzt wird [2, 7, 16, 25].

■ Routine-Händehygiene

Technik

Auch für die Technik der Routine-Händehygiene scheinen wenige der neuen Empfehlungen auf klinischen Studien zu basieren (Tabelle 3). Die Durchführung der Händehygiene mit einem alkoholhaltigen Desinfektionsmittel (hygienische Händedesinfektion) wird von zwei Leitlinien in die Klasse der am besten belegten Maßnahmen gruppiert [5, 16]. Alle anderen Empfehlungen beruhen zumindest teilweise auf Expertenmeinungen.

Ein Vergleich der tatsächlich bevorzugten Technik der Händehygiene von 21 Ländern zeigt, dass bisher in den meisten Ländern dem Händewaschen der Vorzug gegeben wird (Tabelle 4). Es scheint aber international relative Einigkeit darüber zu bestehen, dass zumindest in Risikosituationen ein Antiseptikum eingesetzt werden sollte.

Indikation

Die meisten Leitlinien enthalten detaillierte Empfehlungen zu den Indikationen für die Durchführung der Händehygiene. In Tab. 5 sind die Indikationen aus den jeweils neuesten Leitlinien zusammengestellt. Es fällt auf, dass es keine einzelne Indikation gibt, die von allen Leitlinien genannt wird.

Betrachtet man Situationen, vor denen die Durchführung einer Händehygiene gefordert wird, so wird am häufigsten die Ausführung invasiver Eingriffe genannt. Die Indikation „Kontakte, die ein Risiko für den Patienten beinhalten“ deckt sich teilweise mit der erstgenannten Indikation, ist jedoch etwas weiter gefasst. Nimmt man beide Indikationen zusammen, so besteht hier Übereinstimmung für alle betrachteten Leitlinien. Einige Situationen vor denen eine Händehygiene durchgeführt werden soll, werden nur von einzelnen Leitlinien empfohlen, z. B. das Betreten der reinen Seite der Personalschleusen von Operationstrakt, Zentralsterilisation oder

Empfehlung	Empfohlen in	Wissenschaftliche Bewertung
Technik		
• Waschen mit Seife ohne Zusätze		
– 1 min	D	
– 3 min	NL	
– ohne Zeitangabe	Li, Fr	
anschließend Händedesinfektion		
– Einwirkzeit laut Hersteller	D	
– 5 ml bis aufgetrocknet	NL	
– 2 x 5 ml bis aufgetrocknet	Li	
mindestens 2 min	Fr	
• Waschen mit antiseptischer Seife		CDC IB
– 2 x 2 min	Be	
– 5 min	Au, Fr	
• Händedesinfektion		CDC IB
– 2 min	Sw, Fr	
• Bereiche oberhalb des Ellenbogens nicht befeuchten	D	RKI III
• Abtrocknen der Hände durch Tupfen	Li	
Verwendung von Bürsten		
• Hände und Nagelfalte mit weicher desinfizierter Bürste reinigen	D, Be, NL, Fr	RKI IA
• Einbürsten eines alkoholischen Händedesinfektionsmittels in die Nagelpfalze, wenn eine hohe Keimarmut erforderlich ist	D	RKI II
• Unterarme und Hände nicht bürsten	D	RKI IB
• Keine Verwendung von Bürsten	USA, Sw, Au, Li	CDC IB
Verwendung von Handtüchern		
• Nach Händewaschen, vor Händedesinfektion ein keimarmes Einmalhandtuch zum Abtrocknen verwenden	D, NL, Fr	RKI IB
• Wenn die Hände nach der Desinfektion getrocknet werden sollen, steriles Handtuch verwenden	D	RKI IB
• Hände nach chirurgischer Händewaschung mit steriles Tuch abtrocknen	Fr, Be	
• Separates Handtuch für jeden Arm	Li	
Empfehlungen zu Antiseptika		
• Verwendung von Desinfektionsmitteln auf Alkoholbasis	Li, NL, Sw	
• Seife mit Zusatz von Chlorhexidin oder Iodophoren	Be	

Tab. 2: Empfehlungen zur chirurgischen Händehygiene mit wissenschaftlicher Bewertung sofern vorhanden [2, 4, 5, 7, 15, 16, 18, 22, 25].

Tab. 2: Fortsetzung.

Empfehlung	Empfohlen in	Wissenschaftliche Bewertung
Veränderte Vorgehensweise vor nachfolgenden Operationen		
• Bei kurz aufeinander folgenden Operationen (Abstand < 60 min) soll vor der 2. Operation nur die Händedesinfektion durchgeführt werden	D	RKI II
• Vor einer nachfolgenden Operation nur Desinfizieren der Hände	NL	
• Bürste nur vor der ersten Operation verwenden	Be	
• Bei nachfolgenden Operationen Dauer der antiseptischen Waschung auf 3 min verkürzen	Au	
Weitere Empfehlungen		
• Tragen einer keimarmen, wasserundurchlässigen Schürze	D	RKI IB

Au = Australien

D = Deutschland

Li = Litauen

Sw = Schweden

Be = Belgien

Fr = Frankreich

NL = Niederlande

anderen aseptischen Bereichen [16] oder der direkte Kontakt mit Patienten, die mit antibiotikaresistenten Mikroorganismen besiedelt oder infiziert sind [15].

In sechs der 10 verglichenen Leitlinien wird die Durchführung der Händehygiene nach mikrobieller Kontamination empfohlen. Andere Situationen nach denen eine Händehygiene durchgeführt werden soll, sind mehr oder weniger Beispiele für mikrobielle Kontaminationen.

In sechs der Leitlinien werden Aktivitäten angegeben zwischen denen eine Händehygiene erforderlich ist, und in einigen Leitlinien gibt es Hinweise darauf, wann auf die Durchführung der Händehygiene verzichtet werden kann.

■ Veränderungen von Richtlinien

Aus einigen Ländern liegen mehrere Empfehlungen aus den letzten Jahren vor, so dass ein Vergleich dieser Empfehlungen möglich ist. Die australischen Empfehlungen, die nach nur 5 Jahren überarbeitet wurden, haben sich nur geringfügig verändert. Neu hinzugekommen ist hier die Empfehlung, Schmuck vor der Durchführung der Händehygiene abzulegen [7].

Auch in den neuen britischen Empfehlungen von 2001 ist die Empfehlung, Schmuck abzulegen, hinzugenommen worden [9]. Empfehlungen zur Technik der Händehygiene wurden erweitert, während die Auflistungen zur Indikation der Händehygiene auf einen Satz reduziert wurde.

Die deutschen Empfehlungen sind nach ihrem ersten Erscheinen 1985 [1] in der zweiten Version erheblich erweitert worden. Hinzugekommen sind Empfehlungen

zur Technik der Händehygiene, Angaben zu einzusetzenden Präparaten, Empfehlungen zur Desinfektion von Handschuhen und Empfehlungen zu Hautschutz und Hautpflege. Als Indikation für die Durchführung der Händehygiene ist das Ablegen von Handschuhen dazugekommen [16]. Daneben sind die Empfehlungen aus den neuen Leitlinien in ihrer wissenschaftlichen Qualität bewertet.

Eine ähnliche Erweiterung erfahren zur Zeit die französischen Leitlinien. Mit der Veröffentlichung der Leitlinien der Société française d'hygiène hospitalière [22] sind erstmals überregionale Empfehlungen vorhanden, in denen erheblich mehr Gewicht auf die Methode der Händedesinfektion gelegt wird, als in älteren Leitlinien regionaler Institutionen [3].

Aus den USA liegen sogar 3 Leitlinien aus den Jahren 1985 bis 2001 vor [5, 13, 17]. Hier lassen sich mehrere Veränderungen erkennen. Zum einen ist in den letzten Jahren ein Wechsel der bevorzugten Methode der Händehygiene festzustellen. Während zunächst dem einfachen Händewaschen der Vorzug gegeben wurde, wird jetzt eindeutig die hygienische Händedesinfektion bevorzugt (Tabelle 6). Die Einwirkezeiten beim Händewaschen haben sich verlängert, und es gibt erweiterte Empfehlungen zur Unterstützung der Compliance. Empfehlungen zur Desinfektion der Hände nach Ablegen von Handschuhen waren bereits in den APIC-Leitlinien von 1995 hinzugekommen [17].

■ Zusammenfassende Betrachtung

Der Vergleich der Leitlinien zur Händehygiene macht vor allem eines deutlich: Obgleich seit langem anerkannt ist, dass die Händehygiene die wichtigste Maßnahme zur Prävention von nosokomialen Infektionen ist, besteht eine erstaunliche Variabilität in den Empfehlungen, wie, womit und wann die Maßnahme durchzuführen ist. Die Ursachen hierfür sind sicher vielfältig und schließen historische, kulturelle und soziale Aspekte ein. Ein Hauptgrund für diese Variabilität ist aber sicher auch darin zu suchen, dass die Qualität der zugrundeliegenden Daten erstaunlich gering ist, und ein nicht unerheblicher Forschungsbedarf besteht.

Es hat sich als schwierig erwiesen, verschiedene Techniken der Händehygiene im klinischen Alltag zu überprüfen. Das klassische Design einer klinischen randomisierten Doppelblindstudie ist für die Untersuchung der Effizienz der Händehygiene kaum anwendbar. Erschwerend kommt hinzu, dass die Intervention bei solchen Untersuchungen eine Verhaltensänderung des Personal ist, bei der neben dem rein technischen Ablauf auch die Akzeptanz eine wesentliche Rolle spielt. Daher ist in Studien zur klinischen Händehygiene nicht nur der Patient Studienobjekt, sondern vor allem auch das Personal.

Trotz dieser Schwierigkeiten scheinen sich Empfehlungen basierend auf experimentellen Untersuchungen zunehmend einander anzunähern. Ein eindeutiges Indiz hierfür ist die Empfehlung, die Händehygiene nach dem Ausziehen von Handschuhen durchzuführen, die basierend auf experimentellen Untersuchungen bereits in fünf Leitlinien aufgenommen wurde. Auch die Anwendung von Alkoholen zur Händedesinfektion findet zunehmend Akzeptanz.

Empfehlung	Wissenschaftliche Bewertung
Technik	
• Hände unter fließendem Wasser waschen	CDC IB, epic 3
• Hände aneinander reiben	CDC IB, epic 3, RKI k. A.
• Die Wasch- / Desinfektionslösung muß mit allen Oberflächen in Kontakt kommen	epic 3, CDC IB, RKI k. A.
• Dauer des Waschens der Hände – mindestens 15 sec – 10–15 sec	CDC IB epic 3
• Dauer der Desinfektion – 15–25 sec	CDC k. A.
• Hände sorgfältig abtrocknen, entweder mit einem Einmalhandtuch oder mit einem elektrischen Warmlufttrockner	CCDR II, CDC IB, epic 3
Verwendung von Seife	
• Verwendung von Seife ohne Zusätzen nur bei sichtbarer Verschmutzung	CDC IA
• Verwendung von Flüssigseife und Wasser	epic 3
• Keine Verwendung von Stückseife	RKI IB
Verwendung von Antiseptika	
• Verwendung von Desinfektionsmittel auf Alkoholbasis	RKI IA, CDC IA
• Die Verwendung von Desinfektionsmittel auf Alkoholbasis ist gleichwertig der Verwendung von Wasser und Seife	CCDR II, epic 3
• Verwendung von antiseptikahaltigen Produkten in speziellen Hochrisikosituationen	CCDR I/II
• In Situationen mit geringem Infektionsübertragungsrisiko können Hände mit Wasser und Seife gewaschen werden	RKI IB

Tab. 3: Wissenschaftliche Bewertung der Empfehlungen zur Durchführung der hygienischen Händewaschung bzw. -desinfektion [5, 9, 15, 16], modifiziert nach [24]
k. A. = keine Angaben zur wissenschaftlichen Bewertung

Noch schwieriger erscheint es, in klinischen Studien zu überprüfen, in welchen Situationen eine Händehygiene durchgeführt werden sollte. Dennoch ist es gerade hier notwendig, klare und nachvollziehbare Empfehlungen zu geben, die es den Mitarbeitern des medizinischen Dienstes erlauben, die Händehygiene gezielt durchzuführen.

Land	Händewaschen	Desinfizierende Händewaschung	Hygienische Händedesinfektion	Quelle der Empfehlung
Argentinien	+	–	–	Gesundheitsministerium
Australien	+	(+) vor aseptischen Prozeduren	(+) Notfall-Situationen	Nationale Institution [7]
Belgien	+	(+) spezielle Bereiche (z. B. Verbrennungsstationen, Frühgeborenen-Einheiten)	(+) Notfall-Situationen	Gesundheitsministerium [2]
Brasilien	+	+	(+) wenn kein Waschbecken vorhanden	Gesundheitsministerium
Chile	–	+	(+) vor invasiven Eingriffen	Gesundheitsministerium
Deutschland	(+) bei geringem Risiko	–	+	Nationale Institution [16]
Finnland	–	–	+	Finnische Gesellschaft für Krankenhaushygiene
Frankreich	+	+	–	Nationale Institution [22]
Großbritannien	–	+	(+) als Alternative wenn Hände nicht verschmutzt sind	Nationale Institution [9]
Italien	+	(+) spezielle Indikationen	–	Keine nationalen Empfehlungen

Tab. 4: Geübte Praxis der Händehygiene im internationalen Vergleich modifiziert nach [24]

+ uneingeschränkt empfohlen

(+) nur unter Einschränkungen empfohlen; siehe Anmerkung

– nicht empfohlen

Tab. 4: Fortsetzung

Land	Händewaschen	Desinfizierende Händewaschung	Hygienische Händedesinfektion	Quelle der Empfehlung
Kanada	+	(+) spezielle Indikationen	(+) wenn kein Waschbecken vorhanden	Nationale Institution [15]
Litauen	+	–	(+) spezielle Indikationen	Gesundheitsministerium [4]
Mexiko	+	–	–	Gesundheitsministerium
Niederlande	(+) Abhängig von Risiko und Präferenz	–	(+) in Hochrisiko-Situationen	Nationale Institution [25]
Polen	(+) wenn verschmutzt	–	+	Keine nationalen Empfehlungen
Schweden	(+) wenn verschmutzt	–	+	Nationale Institution [18]
Schweiz	(+) wenn verschmutzt	–	+	Swiss-Noso [21]
Singapur	+	(+) in Hochrisiko-Situationen	(+) wenn kein Waschbecken vorhanden	Gesundheitsministerium
Spanien	–	+	(+) wenn kein Waschbecken vorhanden	Keine nationalen Empfehlungen
Thailand	+	(+) nur einige Krankenhäuser	(+) nur einige Krankenhäuser	Keine nationalen Empfehlungen
USA	+(+) bei Verschmutzung	wenn Personal Händedesinfektion ablehnt	+(+) +(+) +(+)	Nationale Institution [5]

Durchführung der Händehygiene wird empfohlen	Gemäß Empfehlung aus
Vor	
• Durchführung invasiver Eingriffe	Au, Be, D, Fr, Ka, Li, NL, Sw, USA
• Kontakt mit Wunden, Kathetern, Kathtereinstichstellen, Drainageeinstichstellen	Be, D, Fr, Li, NL, Sw
• Pflege von Hochrisikopatienten	D, Fr, Ka, Li, NL, USA
• Kontakte, die ein potentielles Risiko für den Patienten darstellen	Au, Fr, UK
• Arbeitsbeginn	Be, D, Fr
• Verwendung von Handschuhen	Au, UK, USA
• Herstellung von, Umgang mit oder Servieren von Lebensmitteln und Füttern von Patienten	D, Ka
• Umgang mit reinen Materialien	Be, D
• Betreten der reinen Seite der Personalschleusen von Operationstrakt, Zentralsterilisation oder anderen aseptischen Bereichen	D
• Direkter Kontakt mit Patienten, die mit antibiotikaresistenten Mikroorganismen besiedelt oder infiziert sind	Ka
• Essen oder Rauchen	Au
• Vor jedem direkten Patientenkontakt	UK
Nach	
• Mikrobieller Kontamination	Be, Ka, Li, Sw, UK, USA
• Kontakt mit Wunden	Be, D, Ka, Li, Sw, USA
• Ablegen von Handschuhen	Au, Be, D, Fr, Ka, USA
• Kontakt mit Blut oder Körpersekreten	D, Fr, Ka, Li, NL, USA,
• Kontakt mit unbelebten Oberflächen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit kontaminiert sind	Au, Be, D, Fr, Li, USA
• Kontakt mit infektiösen Patienten	D, Fr, Ka, Li, NL
• Nach Toilettengang und Husten, Niesen oder Putzen der Nase	Au, Fr, D, Ka
• Sichtbarer Verschmutzung der Hände	D, Fr, Ka, UK
• Arbeitsende	D, Fr
• Körperlicher Untersuchung oder pflegerischen Maßnahmen	NL, USA
Zwischen	
• Kontakten mit unterschiedlichen Patienten	Be, Fr, Ka, UK
• Verschiedenen Maßnahmen am selben Patienten	Fr, Ka, UK, USA
• Kontakten mit unterschiedlichen Patienten in Hochrisikostationen	Li

Tab. 5: Indikationen für Händehygiene [2, 4, 5, 7, 9, 15, 16, 18, 22, 25] erweitert nach [24]

Tab. 5: Fortsetzung

Durchführung der Händehygiene wird empfohlen	Gemäß Empfehlung aus
Händehygiene ist nicht indiziert	
• Vor und nach kurzen Sozialkontakten mit Patienten, die nicht immunsupprimiert sind	NL
• Nach Kontakten mit Oberflächen, bei denen eine Kontamination nicht zu befürchten ist	Ka
• Vor körperlicher Untersuchung oder pflegerischen Maßnahmen, wenn der Patient nicht immunsupprimiert ist	NL

Au = Australien

Ka = Kanada

Fr = Frankreich

NL = Niederlande

Be = Belgien

D = Deutschland

Li = Litauen

Sw = Schweden

UK = Großbritannien

Kernaussagen	Leitlinien der CDC 1985	Änderungen in den Leitlinien der APIC 1995	Änderungen in den Leitlinien der CDC 2001
Technik der Händehygiene	Händewaschen desinfizierendes Händewaschen nur in speziellen Situationen	Händewaschen ist gleichwertig mit Händedesinfektion	Händedesinfektion Händewaschen nur bei Verschmutzung
Dauer des Händewaschens	mindestens 10 sec	10–15 sec	mindestens 15 sec
Produktauswahl	aus der FDA Liste	durch Experten	unter Berücksichtigung der Anwenderwünsche
Indikationen unterteilt in:	<ul style="list-style-type: none"> Situationen vor, nach und zwischen denen Händewaschen erforderlich ist Situationen in denen Händewaschen nicht erforderlich ist Situationen vor denen hygienisches Händewaschen erforderlich ist 	<ul style="list-style-type: none"> Situationen vor und nach denen Händewaschen/ Händedesinfektion erforderlich ist 	<ul style="list-style-type: none"> Situationen vor und nach denen Händewaschen/ Händedesinfektion erforderlich ist
Neu aufgenommen		<ul style="list-style-type: none"> Präoperative Händehygiene Tragen von Handschuhen Händehygiene nach Ablegen der Handschuhe Pflege der Hände Lagerung und Verteilung von Produkten zur Händehygiene 	<ul style="list-style-type: none"> Administrative Maßnahmen Schulungs- und Motivationsprogramme Überwachung der Compliance Stellungnahme zu künstlichen Nägeln und Schmuck
Entfallen			<ul style="list-style-type: none"> Lagerung und Verteilung von Produkten zur Händehygiene

Tab. 6: Wichtigste Änderungen Amerikanischer Leitlinien gegenüber zuvor veröffentlichten Leitlinien [5, 13, 17]

Literatur

1. Anonymous (1985) Händewaschen und Händedesinfektion. Bundesgesundhbl 28: 185
2. Anonymous. (1990). Recommandations pour la prévention des infections nosocomiales – hygiène des main. Conseil Supérieur d'Hygiène Ministère de la Santé Publique et de l'Environment.
3. Anonymous. (1994). Le lavage des mains. Centre de Coordination des Comités de Lutte contre les Infections Nosocomiales de l'Interrégion Paris – Nord.
4. Anonymous. (1995). Hand hygiene: recommendations for the personnel. Ministry of health of the republic of Lithuania.
5. Boyce JM, Pittet D, HICPAC/SHEA/APIC/IDSA hand hygiene task force, HICPAC (2001) Draft guideline for hand hygiene in healthcare settings.
6. Clade H (1999) Medizinische Lietlinien. Kein Disziplinierungs-Instrument. Dt Ärztebl 96: A-2072-A-2073
7. Communicable Diseases Network of Australia (2001) Draft infection control guidelines for the prevention of transmission of infectious diseases in the health care setting. Biotext, Canberra, Pages
8. Edmond MB, Wenzel RP, Pasculle AW (1996) Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: Perspectives on measures needed for control. Ann Int Med 124: 329-334
9. epic (2001) Developing national evidence-based guidelines for preventing health care associated infections. J Hosp Infect 47(Supplement): 3-82
10. European Committee for Standardization. (1998). Quantitative suspension test for the evaluation of bactericidal activity of products for hygienic and surgical handrub and handwash used in human medicine. Test methods and requirements (phase 2/step 1). European Committee for Standardization. Report No.: prEN 12054.
11. Exner M, Kistemann T, Unger G, Hansis M, Nassauer A (1999) Zukünftige Präventions- und Kontrollstrategien in der Krankenhaushygiene. Hyg Med 24: 280-303
12. Field MJ, Lohr KN (1992) Guidelines for clinical practice. From development to use. Washington: National Academy Press.
13. Garner JS, Favero MS, Hospital Infection Program Center for Infectious Diseases (1986) Guideline for Handwashing and Hospital Environment Control, Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 1985. Infect Control 7: 231-235
14. Gerlach FM, Beyer M, Szecsenyi J, Fischer GC (1998) Leitlinien in Klinik und Praxis. Dt Ärztebl 95: A-1014 - A-1021
15. Health Canada Division of Nosocomial and Occupational Infections (1998) Canada communicable disease report; Infection control guidelines; hand washing, cleaning, disinfection and sterilization in health care. Vol. 24S8. Laboratory Center of Disease Control, Ottawa
16. Kramer A, Christiansen B, Exner M, Rotter M. (2000). Händehygiene. Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut. Robert Koch-Institut.
17. Larson EL, APIC Guidelines Committee (1995) APIC guidelines for handwashing and hand antisepsis in health care settings. Am J Infect Control 23: 251-269
18. Myrbäck KE, Ransjö U (1998) Att förebygga infektioner i varden.
<http://www.sosse/mars/pub031/pub031chtm#handhygien>
19. Nassauer A, Mielke M (2000) Rechtsgrundlagen zum Infektionsschutz im Krankenhaus. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 43: 459-465
20. National Health and Medical Research Council and the Australian National Council on AIDS (1996) Infection control in the health care setting; Guidelines for the prevention of transmission of infectious diseases. Australian Government Publishing Service, Canberra
21. Pittet D, Widmer A (2001) Händehygiene: Neue Empfehlungen. Swiss-Noso 8: 25-31
22. Société française d'hygiène hospitalière (2001) Recommandations pour la désinfection des mains (Document provisoire soumis pour avis). Health & Co Editeur, Rillieux Crémieux
23. Ward V, Wilson J, Taylor L, Cookson B, Glynn A (1997) Guidelines for Handwashing, 5-9. In: Public Health Laboratory Service, Preventing hospital acquired infection: Clinical guidelines
24. Wendt C (2001) Hand hygiene – comparison of international recommendations. J Hosp Infect 48 (Suppl. A): 23-28
25. Werkgroep Infectiepreventie. (1993). Reiniging en Desinfectie van de Handen en de Huid. Report No.: WIP-richtlijn No 2a.

Erratum

Seite 58

Absatz 1

Die Mehrzahl der über die Hände übertragenen Viren ist **behüllt** und deshalb vergleichsweise leicht zu inaktivieren. Eine Wirksamkeit gegenüber **unbehüllten** Viren ist selten notwendig und sollte deshalb nur in Ausnahmefällen gefordert werden.

Anhang

Stichwortverzeichnis

Acinetobacter baumannii

- Besiedlung der Hände 36
- Überleben auf Flächen 36

Acinetobacter calcoaceticus

- Überleben auf Flächen 36
- Überleben auf Händen 36

Adenoviren

- Empfindlichkeit gegenüber Wirkstoffen 81
- Keratokonjunktivitis epidemica 55
- Nachweis von Händen 55
- Prüfvirus in prEN 14476 68

Alkohole

- Arzneibuchlistungen 74
- Einsatzgebiete 74
- physikalisch-chemische Eigenschaften 72
- Resistenzen 75
- Sicherheitsregeln im Umgang mit A. 73
- Sicherheitsdaten 74
- siehe Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, Butanol, Octanol, Methanol
- Sporen 75
- Strukturformel 72
- Volumenkontraktion 72
- Wechselwirkungen mit anderen Inhaltsstoffen 74
- Wirkspektrum 75
- Wirkungsmechanismus 76

Allergie

- allergische Kontaktdermatitis 185
- allergische Sofortreaktion 122
- Chlorhexidin 122

Ampholytseifen

- Erste Anwendung 19

Antibiotikaresistente Keime

- Allgemein 29
- finanzielle Auswirkungen 251, 252

Aspergillose (kutan) 47

Aspergillus niger

- Prüfkeim in EN 1275 66

Atopische Dermatitis

- Besiedlung mit *S. aureus* 32

Bacillus cereus

- Hand als Überträger 45
- bakterizide Wirkung
- Alkohole 22
- Allgemein 58, 79
- MRSA 79
- VRE 79

Benzalkoniumchlorid

- Adsorption 19
- Arzneibuchlistungen 77
- Einsatzgebiete 77
- Erste Anwendung 19
- Karzinogenität 139
- Lokale Verträglichkeit 137
- Mutagenität 139
- Ökotoxizität 139
- physikalisch-chemische Eigenschaften 77
- Resistenzen 78
- Resorption 137
- Sensibilisierung 139
- Strukturformel 76
- Teratogenität 139
- Toxizität 137

- Wechselwirkungen mit anderen Inhaltsstoffen 77
- Wirkspektrum 78
- Wirkungsmechanismen 78

berührungsloses Arbeiten

- siehe non-touch technique

Blutdruckmanschette

- MRSA 33

Bovine viral diarrhoea virus (BVDV)

- Empfindlichkeit gegenüber Wirkstoffen 81
- Surrogatvirus für HCV 81

Brom

- erste Anwendung 16

Bürste 21, 265
Butanol 73

Candida albicans
– Harnwegsinfektion 45
– Prüfkeim in EN 1275 66

Candida glabrata
– Kontamination der Umgebung 47
– Überleben auf Flächen 46

Candida parapsilosis
– Endokarditis 46
– Überleben auf Flächen 46

Candida tropicalis
– präoperative Waschung mit Flüssigseife 47
– Wundinfektion 47

chirurgische Abteilung 30

Chirurgische Händedesinfektion
– Allgemein 12
– Definition für Compliance 221
– internationale Empfehlungen 266, 267
– prEN 12054 66

chirurgische Händewaschung
– prEN 12054 66

chirurgische Intensivstation
– *P. aeruginosa* 40

Chloramin T
– Erste Anwendung 16

Chlorhexidin
– anaphylaktische Reaktionen 122, 142
– Arzneibuchlistungen 83
– bakteriostatische Wirkung 19
– Bedeutung der Neutralisierung 84
– Einsatzgebiete 83
– Erste Anwendung 18, 19
– Karzinogenität 142
– Lokale Verträglichkeit 140
– Löslichkeit verschiedener Verbindungen 82
– Mutagenität 142
– Ökotoxizität 142
– physikalisch-chemische Eigenschaften 80
– Resistzenzen 84
– Resorption 140
– Strukturformel 80
– Teratogenität 142
– Toxizität 140
– Wechselwirkungen mit anderen Inhaltsstoffen 82
– Wirkspktrum 83
– Wirkungsmechanismen 84

Chlorkalklösung
– Händedesinfektion 4
– Sterblichkeit 8

Citrobacter diversus
– Besiedlung einer Dermatitis 37

– Kontamination der Nabelschnur 37
– Meningitis 37
– Sepsis 37
– Übertragung trotz Chlorhexidin 27

Clostridium difficile
– Durchfall 44
– Kontamination der Hände 44
– nekrotisierende Enterocolitis 44
– Überleben vegetativer Zellen 44
– Überleben von Sporen 44
– Umgebungskontamination 44

Compliance
– Änderung des Systems 237
– Definition 225
– „Education“ 234
– Einfluss auf nosokomiale Infektionen 242
– Einfluss auf Übertragung von MRSA 243
– Einsparungen durch verbesserte C. 251, 253
– fehlendes Risikobewußtsein 232
– hohe Arbeitsbelastung 232
– Mitarbeitermotivation 235
– nach Art der Pflegeleistung 224
– nach Art der Pflegestation 226
– Nachhaltigkeit 239
– psychologische Faktoren 231
– Risikofaktoren für Non-Compliance 229
– Vergeßlichkeit 232
– Verträglichkeit des Hände-Desinfektionsmittels 230
– Vorbildfunktion 233
– Zeitdruck 230, 238

Corynebakterien
– residente Hautflora 30

Cytomegalievirus (CMV)
– Kontamination der Hände 56
– Nachweis in Windeln 56

Dermatologische Station
– MRSA 33

Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
– Allgemein 14, 20

device-assoziierte Pflege 29

Dialyseeinheit
– HCV 49

Dusche
– MRSA 33

Emulsion
– Öl in Wasser (O/W) 195
– Wasser in Öl (O/W) 195

EN 1040
– Anforderungen 66
– Prüfkeime 66

- EN 1275
 - Anforderungen 66
 - Prüfkeime 66
- EN 1499
 - Anforderungen 68
 - Kaliseife 14
 - Prüfkeim 68
- EN 1500
 - Anforderungen 68
 - Isopropanol 16
 - Prüfkeim 68
- Enterobacter aerogenes
 - Bakteriämie 37
 - Mortalität 37
- Enterobacter cloacae
 - Ausbruch durch E. 244
 - Bakteriämie 37
- Enterococcus faecalis
 - Vancomycin-resistente Enterokokken 32
- Enterococcus faecium
 - Vancomycin-resistente Enterokokken 32
- Enterococcus hirae
 - prEN 12054 67
- Escherichia coli
 - Durchfall 38
 - E. coli 0142 38
 - prEN 12054 67
 - Prüfkeim 14
- Ethanol
 - Erste Anwendung 16, 17, 18, 21
 - Inhalationstoxizität 144
 - Karzinogenität 145
 - Lokale Verträglichkeit 144
 - MAK-Wert 144
 - Mutagenität 145
 - Ökotoxizität 146
 - physikalisch-chemische Eigenschaften 72
 - Resorption 143
 - Strukturformel 72
 - Teratogenität 146
 - Toxizität 143
 - Viruzidie 17
 - Wirkspktrum 75
- Flügge, C. 14
- Formaldehyd
 - Erste Anwendung 18
- fungizide Wirkung
 - Allgemein 21, 58
 - Dermatophyten 79
 - Hefepilze 79
 - Schimmelpilze 79
- Gaillard, T. 201
- Galen 1
- Haemophilus influenzae
 - Besiedlung der Hände 38
 - Infektion der oberen Atemwege 38
- Halogene
 - siehe Brom, Iod
- Halsted, W.S. 11, 201
- Händedesinfektion
 - siehe Hygienische Händewaschung
- Hände-Desinfektionsmittel
 - als Arzneimittel 105
 - toxikologische Anforderungen 107, 110
 - Wechselwirkung mit Handpflegeprodukten 198
- Händepflege
 - nach Hauttyp 196
- Händewaschen
 - Allgemein 1, 12, 13
 - Definition für Compliance 221
 - Dermatitis 37
- Handschuhe
 - siehe Schutzhandschuhe
- Handschuhmaterialien
 - Latex 207
 - Nitril 209
 - Neopren 210
 - Polyvinylchlorid (PVC) 209
 - Polyethylen (PE) 209
- Harnwegsinfektion
 - Allgemein 35
- Haut
 - allergische Kontaktdermatitis 120
 - atopische Dermatitis 118
 - Barrierefunktion 106, 178
 - dyshidrotisch atopisches Ekzem 118
 - État craquelé 194
 - Funktion 193
 - Hautschichten 175
 - Hauttypen 194
 - Hautverträglichkeit 115
 - hyperkeratotisch-rhagadiformes Ekzem 118
 - Konstitution 193
 - Pflege 194
 - Resorption 106
 - Richtlinie des RKI 206, 215
 - systemische Gefährdung 106
 - toxische Reaktionen 117
- Hautflora
 - Infektionsflora 12, 30
 - residente H. 12, 30
 - transiente H. 12, 30
- Hautverträglichkeit
 - Alkohole 126, 183
 - Chlorhexidin 127, 181

- Chlorxylenol 181
- Detergentien 180
- Iodophore 182
- Seifen 180
- Quaternäre Ammoniumverbindungen 182
- Triclosan 182
- HAV**
 - Empfindlichkeit gegenüber Wirkstoffen 81
 - Übertragung auf Lebensmittel 51
 - Wiederfindungsrate von Händen 51
- HBV**
 - Empfindlichkeit gegenüber Wirkstoffen 81
 - berufliche Exposition 48
 - Impfung 48
 - Konzentration im Blut (akute Virämie) 48
- HCV**
 - Dialyse 49
 - Konzentration im Blut (akute Virämie) 49
 - Übertragung vom Arzt auf Patienten 49
- Herpes simplex Virus Typ 1**
 - Empfindlichkeit gegenüber Wirkstoffen 81
 - Streuung durch herpetische Hautläsion 56
 - Wiederfindungsrate von der Haut 55
- Herpes simplex Virus Typ 2**
 - Empfindlichkeit gegenüber Wirkstoffen 81
- Herzchirurgische Abteilung**
 - *C. tropicalis* 47
 - KNS 34
- Hexachlorophen**
 - Erste Anwendung 17
 - Übertragung von *E. coli* 38
 - Vergiftungen beim Menschen 107
- Hippokrates** 1
- HIV**
 - Empfindlichkeit gegenüber Wirkstoffen 81
 - Überleben auf Flächen 49
- HNO Abteilung**
 - *MRSA* 33
- Holmes, O.W.** 6
- Hygienische Händedesinfektion**
 - Allgemein 4, 12, 13
 - Definition für Compliance 221
 - Einreibeverfahren 14
 - EN 1500 14, 198
 - internationale Empfehlungen 269
 - prEN 12054 66
 - nach dem Ablegen von Handschuhen 232
 - nach dem Wechsel von Handschuhen 232
 - Schüsselmethode 14
 - Technik der Händedesinfektion 234
 - Zeitbedarf 237
- Hygienische Händewaschung**
 - Allgemein 12, 13, 14
 - Dauer 228, 237
- Definition für Compliance 221
- internationale Empfehlungen 269
- prEN 12054 66
- Indikationen zur Händehygiene** 222, 265, 272, 273
- Infektionsgefährdende Tätigkeiten** 12
- Infektionsrisiko** 29
- Infektionsschutzgesetz** 205
- Influenza A Virus**
 - Überleben auf Flächen 53
 - Überleben auf Taschentüchern 53
- Influenza B Virus**
 - Überleben auf Flächen 53
- Inhalationstoxizität** 124
- Intensivstation**
 - Besiedlung mit Gram-negativen Stäbchen 36
 - Besiedlung mit *Klebsiella* spp. 39
 - *P. aeruginosa* 40
 - *Hefepilze* 45
- Internistische Intensivstation**
 - *C. glabrata* 47
- Internistische Station**
 - *C. difficile* 43
- Iod**
 - siehe PVP-Iod
 - erste Anwendung 16
 - Unterbrechung der Übertragung von Rhinoviren 53
- Irritation**
 - HET-CAM Test 112
 - Irritationspotenz 115
- irritative Kontaktdermatitis**
 - Ätiologie 197
 - Häufigkeit 177
 - klinisches Erscheinungsbild 177
 - Hauttrockenheit 178
 - Pathophysiologie 179
 - Risikofaktoren 187
 - *S. aureus* 197
 - Veränderung der Barrierefunktion 179
 - Vorbeugende Maßnahmen 187
- Iso-propanol**
 - erste Anwendung 17, 22
 - Inhalationstoxizität 148
 - Karzinogenität 149
 - Lokale Verträglichkeit 149
 - MAK-Wert 149
 - Mutagenität 149
 - Ökotoxizität 150
 - physikalisch-chemische Eigenschaften 72
 - Referenzalkohol 14
 - Resorption 147
 - Strukturformel 72

- Toxizität 148
- Teratogenität 150
- Viruzidie 17
- Wirkspektrum 75
- Kaliseife
 - Referenzwaschung 14
- Kaliumpermanganat
 - Erste Anwendung 210
- Karbolsäure
 - Erste Anwendung 10, 20, 21
- Karbolspray
 - Erste Anwendung 10
- Karzinogenität 113
- Kategorisierung der Empfehlungen 223
- Keimdichte auf Händen 30
- Kindbettfieber
 - Allgemein 7
 - Sterblichkeitsrate 40
- Kindergarten
 - CMV 56
- Klebsiella pneumoniae
 - Mortalität 39
 - Sepsis 39
 - Überleben auf Händen 39
- Klinische Verträglichkeit 115
- Knochenmarktransplantationseinheit
 - *C. glabrata* 47
- koagulase-negative Staphylokokken (KNS)
 - Besiedlung einer chronischen Dermatitis 34
 - primäre Sepsis 31
 - Wundinfektion 34
- Koch, R. 11, 12, 15, 17, 18, 21
- Kontagionisten 5
- Kontaktinfektion 11
- Kosteneffektivität 251
- Kresole
 - Erste Anwendung 17
- künstliche Fingernägel
 - Besiedlung mit *C. albicans* 45
 - Besiedlung mit Gram-negativen Stäbchen 36
 - Besiedlung mit *S. marcescens* 42
 - in internationalen Empfehlungen 274
 - Kolonisation mit *P. aeruginosa* 40
- Latexhandschuhe
 - Kreuzallergien 214
 - puderfrei 205
 - Typ IV Allergie 207, 213
- Leitlinie
 - Definition 263
- Lister, J. 9, 17, 20, 202
- Lungentoxizität 124
- Mecetronium etilsulfat
 - Arzneibuchlistungen 86
 - Einsatzgebiete 86
 - Karzinogenität 151
 - Lokale Verträglichkeit 132, 150
 - Mutagenität 151
 - Ökotoxizität 152
 - Physikalische und chemische Eigenschaften 86
 - Resistenzen 86
 - Resorption 150
 - Strukturformel 85
 - Toxizität 150
 - Teratogenität 152
 - Wechselwirkungen mit anderen Inhaltsstoffen 86
 - Wirkspektrum 86
 - Wirkungsmechanismen 87
- Methanol 73
- Miasmatiker 5
- Miasmen 10
- Micrococcus luteus
 - residente Hautflora 30
- MRSA
 - Durchfall 33
 - Häufigkeit 31
 - Überleben auf Flächen 33
 - untere Atemweginfektion 29
 - Wirksamkeit gegen MRSA 79
 - Wundinfektion 31, 33
- Mupirocin
 - Resistenz 33
- Mycobacterium leprae
 - Überleben auf Flächen 43
 - mykobakterizide Wirkung 58, 79
- Neonatologische Intensivstation
 - *Enterobacter* spp. 37
 - *K. pneumoniae* 39
 - MRSA 33
 - *P. aeruginosa* 40
 - *S. marcescens* 42
 - VRE 35
- neonatologische Station
 - *C. difficile* 44
 - *E. coli* 38
 - *S. marcescens* 42
- Neurotoxizität 114, 132
- Neutralisierung
 - Seifenreste 23
 - von Benzalkoniumchlorid 19
- non-touch technique 12, 13
- Norwalk-like Viren
 - Empfindlichkeit gegenüber Wirkstoffen 81

- nosokomiale Infektion
 - Allgemein 29
 - durch Bakterien 30
 - durch Pilze 45
 - durch Viren 48
 - endogene Infektion 29
 - exogene Infektion 29
 - finanzielle Auswirkungen 251, 252
- n-Propanol
 - bakterizide Wirkung 20, 22
 - Erste Anwendung 17, 18, 22
 - Inhalationstoxizität 159
 - Karzinogenität 160
 - Lokale Verträglichkeit 159
 - Mutagenität 160
 - Ökotoxizität 160
 - physikalisch-chemische Eigenschaften 72
 - Resorption 159
 - Strukturformel 72
 - Teratogenität 160
 - Toxizität 159
 - viruzide Wirkung 17
 - Wirkspktrum 75
- Octanol 73
- OP-Handschuhe
 - Hautirritation durch Desinfektionsmittelreste 123
 - Perforation 47, 48, 210
- Österreichische Gesellschaft für Hygiene, Mikrobiologie und Infektionsprävention 14, 20
- pädiatrische Intensivstation
 - A. calcoaceticus 36
- pädiatrische Station
 - CMV 56
 - H. influenzae 38
 - Rotavirus 50
 - RSV 52
 - Viren 48
- Papillomviren
 - Nachweis an Händen bei Genitalwarzen 57
- Papovaviren
 - Empfindlichkeit gegenüber Wirkstoffen 81
- Parainfluenza Virus
 - Wiederfindungsrate von Händen 54
- Pasteur, L. 10, 11
- Persäuren
 - Erste Anwendung 20
- Pflegeheim
 - Besiedlung mit Gram-negativen Stäbchen 36
 - Besiedlung mit KNS 34
- Pflegepersonal
 - Besiedlung der Hände 38
- pharmakoepidemiologische Methoden
 - Kosten-Effektivitätsanalyse 255
 - Kostenminimierung 255
 - Kosten-Nutzen-Analyse 255
- Pharmakokinetische Eigenschaften 113
- Phenol
 - Erste Anwendung 16, 17, 18
 - Phenoxyethanol
 - Arzneibuchlistungen 88
 - Einsatzgebiete 88
 - Inhalationstoxizität 153
 - Karzinogenität 153
 - Lokale Verträglichkeit 153
 - MAK-Wert 152
 - Mutagenität 153
 - Ökotoxizität 154
 - Physikalische und chemische Eigenschaften 88
 - Resistenzen 89
 - Resorption 152
 - Strukturformel 87
 - Teratogenität 154
 - Toxizität 152
 - Wechselwirkungen mit anderen Inhaltsstoffen 88
 - Wirkspktrum 88
 - Wirkungsmechanismen 89
 - Phototoxizität 112
 - Physiotherapie
 - P. cepacia 41
 - Pilatus 3
 - Polihexanid
 - Arzneibuchlistungen 90
 - Einsatzgebiete 90
 - Karzinogenität 155
 - Lokale Verträglichkeit 154
 - Mutagenität 155
 - Ökotoxizität 155
 - Physikalische und chemische Eigenschaften 89
 - Resistenzen 90
 - Resorption 154
 - Strukturformel 89
 - Teratogenität 155
 - Toxizität 154
 - Wechselwirkungen mit anderen Inhaltsstoffen 90
 - Wirkspktrum 90
 - Wirkungsmechanismen 90
 - Poliovirus
 - Empfindlichkeit gegenüber Wirkstoffen 81
 - Prüfvirus in prEN 14476 68
 - Wiederfindungsrate von Händen 51, 52
 - Postmarketing Surveillance 107

- prEN 12054
 - Anforderung 67
 - Prüfkeime 67
- prEN 12791
 - Anforderung 69
- prEN 14476
 - Anforderung 68
 - Prüfviren 68
- Price, P.B. 12, 22
- Prionen 57
- prionizide Wirkung 58, 79
- Propriionibakterien
 - rezidente Hautflora 30
- Protens rettgeri
 - Harnweginfektion 29
- Pseudomonas aeruginosa
 - Antibiotikaresistenz durch Triclosan 98
 - Besiedlung der Hände 40
 - Kontamination der Hände durch Waschen 40
 - prEN 12054 67
 - Prüfkeim in EN 1040 66
 - zystische Fibrose 40
- Pseudomonas cepacia
 - zystische Fibrose 41
- PVP-Iod
 - Arzneibuchlistungen 93
 - Einsatzgebiete 23, 93
 - Erste Anwendung 16
 - Karzinogenität 158
 - Lokale Verträglichkeit 157
 - Mutagenität 158
 - Ökotoxizität 158
 - Physikalische und chemische Eigenschaften 82
 - Resistzenzen 94
 - Resorption 156
 - Strukturformel 92
 - Teratogenität 158
 - Toxizität 157
 - Wechselwirkungen mit anderen Inhaltsstoffen 93
 - Wirkungsmechanismen 94
 - Wirkspktrum 94
- Redensarten 2
- Rehabilitationseinheit
 - P. rettgeri 39
- remanente Wirkung
 - Alkohole 18, 22
 - Allgemein 21
 - Chlorhexidin 22, 23
 - Triclosan 22
 - quaternäre Ammoniumverbindungen 22
- Rhinoviren
 - Erkältungskrankheit 53
- Übertragung auf Hände 53
- viruzide Taschentücher 53
- Rhodotorula spp. 45
- Richtlinie
 - Definition 262
- Robert Koch-Institut (RKI) 197, 205, 215
- Rotavirus
 - Empfindlichkeit gegenüber Wirkstoffen 81
 - Durchfall 50
 - Kontamination der Fläche 50
 - Kontamination der Hände 50
- RSV
 - Atemweginfektionen 52
- Runge, F. 17
- Salernitanische Gesundheitsregeln 2
- Salmonella spp.
 - Enteritis infectiosa 41
- Schmuck 267, 274
- Schutzhandschuhe
 - Degradation 203
 - Desinfektion anlegter S. 212
 - Dichtigkeit 204, 210
 - „double gloving“ 212
 - Durchbruchszeit 203
 - Erste Anwendung 11, 13
 - Europäische Normen 203
 - gegen Chemikalien 203
 - gegen Mikroorganismen 12, 203
 - Handschuhplan 216
 - Handschuhpuder 214
 - Kategorien 202
 - Läsionen 20
 - Perforationsindikatorhandschuh 212
 - Penetration 203
 - Permeation 203
 - Reißkraft 205
 - Teil der persönlichen Schutzausrüstung 202
 - Virusdichtigkeit 211
- Seitz, O. 12
- Semmelweis, I. P. 16
- Sensibilisierung 110, 115
- Serratia marcescens
 - Harnweginfektion 42
 - Kontamination einer Nagelcreme 42
 - Kontamination von Bürsten 42
 - Kontamination von Flüssigseife 42
 - Meningitis 42
 - Mortalität 42
 - Pneumonie 42
 - Sepsis 42
 - Wundinfektion 42
- Shigella dysenteriae
 - Durchfall 42

Speck, W. K. A. 13
sporizide Wirkung 58, 79
Standard
– Definition 263
Staphylococcus aureus
– atopische Dermatitis 32
– Bakterämie 29
– Besiedlung der Hände 29
– Besiedlung einer Dermatitis 32
– Besiedlung eines Handekzems 32
– Besiedlung Nase-Rachenraum 29
– Dermatitis exfoliativa 32
– Erreger nosokomialer Infektionen 30
– Keimdichte auf Händen 32
– Peritonitis 29
– preN 12054 67
– Prüfkeim in EN 1040 66
– siehe auch MRSA
– Wundinfektion 29, 30
Staphylococcus epidermidis
– residente Hautflora 30
Streptococcus pneumoniae 34
Sublimat
– Erste Anwendung 16, 21
Suspensionsversuch
– EN 1040 66
– EN 1275 66
– preN 12054 66
– preN 14476 68

Talmud 2
Teratogenität 113
therapeutische Breite 126
TRGS 540 207
Triclosan
– Arzneibuchlistungen 97
– Einsatzgebiete 97
– Erste Anwendung 17, 18
– Karzinogenität 162
– Kontamination mit *S. marcescens* 42
– Lokale Verträglichkeit 161
– Löslichkeit 96
– Mutagenität 162
– Ökotoxizität 162
– Physikalische und chemische Eigenschaften 95
– Resistzenzen 98
– Resorption 160
– Strukturformel 95
– Teratogenität 162
– Toxizität 161

– Triclosanresistenz in häuslicher Umgebung 98
– Wechselwirkungen mit anderen Inhaltsstoffen 96
– Wirksamkeit gegenüber *Plasmodium falciparum* 98
– Wirkungsmechanismen 98
– Wirkspektrum 97
tuberkulozide Wirkung
– Allgemein 21

Übertragbarkeit
– Allgemein 30
– Keimart 30
– Überleben auf Händen 30
Unfallverhütungsvorschrift 206
untere Atemwegsinfektion 35

Vacciniavirus
– Empfindlichkeit gegenüber Wirkstoffen 81
Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)
– Kontamination der Hände trotz Handschuhe 35
– Sepsis 35
– Überleben auf Flächen 35
– Überleben auf Händen 35
– Wirksamkeit gegen VRE 79
Varicella-Zoster-Virus (VZV)
– Kontamination der Hände 56

Verbrennungsstation
– *A. baumannii* 36
– *P. aeruginosa* 40
viruzide Wirkung
– Allgemein 17, 21, 58
– Hydrophilie 18
– Lipophilie 18
Vorbildfunktion 217

Wasserstoffperoxid
– Erste Anwendung 18, 20
Wiener Schule 22
Wochenstation
– *B. cereus* 45
– *C. diversus* 37
– *S. aureus* 32
Wundinfektionen 21

Yersinia enterocolitica 43

Zytotoxizität 111

Abkürzungen

ACGIH	„American Conference of Government and Industrial Hygienists“	FDA	„Food and Drug Administration“ (Amerikanische Zulassungsbehörde für Arzneimittel)
ADI	„acceptable daily intake“	g	Gramm
APIC	„Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology“, amerikanische Gesellschaft der Hygienefachkräfte	h	Stunde
AQL	„accepted quality level“	HAV	Hepatitis A Virus
ATCC	„American Type Culture Collection“	HBV	Hepatitis B Virus
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften	HCV	Hepatitis C Virus
BAC	Benzalkoniumchlorid	HET-CAM	Hühnerei-Test an der Chorion Allantois Membran
BVDV	„bovine viral diarrhea virus“, Surrogatvirus für HCV	HEV	Hepatitis E Virus
CAPD	kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse	HICPAC	„Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee“
CCDR	„Canada Communicable Disease Report“, öffentliches Gesundheitswesen in Kanada	HIV	„human immunodeficiency virus“
CDC	„Centers for Disease Control and Prevention“, amerikanische Seuchenbehörde	HNO	Hals-Nasen-Ohren
CEN	„Comité Européen de Normalisation“, Europäisches Komitee für Normung	HPV	Humane Papillomviren
CHX	Chlorhexidin	HSV	Herpes simplex Virus
Cl ₉₅	95 % Konfidenzintervall	HWZ	Halbwertszeit
CMV	Cytomegalievirus	IC	Inhibitionskonzentration
CPMP	„Committee for Proprietary Medicinal Products“	ICH	„International Conference on Harmonization“
d	Tag	IDSA	„Infectious Diseases Society of America“
DAB	Deutsches Arzneibuch	IKD	irritative Kontaktdermatitis
DGHM	Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie	ip	intraperitoneal
DIN	Deutsches Institut für Normung	IT ₅₀	mittlere Irritationszeit
DKG	Deutsche Kontaktallergiegruppe	IVDK	Informationsverbund
dm	dermal	iv	Dermatologischer Kliniken
DNA	Desoxyribonukleinsäure	KBE	intravenös
ECETOC	„European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals“	KM	Kolonie-bildende Einheiten
EN	Europäische Norm	KNS	Körpermasse
EPA	„Environmental Protection Agency“	LC ₅₀	Koagulase-negative Staphylokokken
epic	Britische Initiative zur Entwicklung nationale Evidenz-basierte Richtlinien zur Prävention nosokomialer Infektionen	LD ₅₀	letale Konzentration, die 50 % der Spezies tötet
		LOEL	letale Dosis, die 50 % der Spezies tötet
		MAK-Wert	„lowest observed effect level“
		MES	Maximale Arbeitsplatzkonzentration
		min	Mecetroniumetilsulfat
		ml	Minute
		MMK	Milliliter
		MRSA	minimale mikrobiotische Konzentration
		MSSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
			Methicillin-empfindlicher <i>Staphylococcus aureus</i>

NaDS	Natriumdodecylsulfat, entspricht Natriumlaurylsulfat	sc	subcutan
NOEL	„no observed effect level“	SCE	„sister chromatid exchange“, Gentoxizitätstest
O/W	Öl-in-Wasser	SELS	„surface evaluation of the living skin“
OECD	„Organization for Economic Cooperation and Development“	SFHH	„Société française de la Hygiène hospitalière“ (Französische Gesellschaft für Krankenhaushygiene)
ÖGHMP	Österreichische Gesellschaft für Hygiene, Mikrobiologie und Präventivmedizin	SHEA	„Society for Healthcare Epidemiology of America“
or	oral	spp.	Spezies
OR	Odds Ratio	TCID ₅₀	Median der „tissue culture infective dose“, Maß für die Infektiosität von Viren in Zellkulturen
OTC	„over the counter“, frei erhältliche Arzneimittel	TEWL	„transepidermal water loss“, transepidermaler Wasserverlust
PE	Polyethylen	TLV	„threshold limit value“, Schwellengrenzwert
pfu	„plaque forming units“, Maß für die Zahl infizierter Zellen in der Virus- testung	TRGS	Technische Regel für Gefahrstoffe
PHLS	„Public Health Laboratory Service“	v/v	Volumenprozent
ppm	„parts per million“	VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
prEN	Europäische Pränorm	VZV	Varicella-Zoster-Virus
PSA	persönliche Schutzausrüstung	W/O	Wasser-in-Öl
PVC	Polyvinylchlorid	w/w	Gewichtsprozent
PVP-I	Polyvinylpyrrolidon-Iod	ZNS	zentrales Nervensystem
QAV	Quaternäre Ammoniumverbindung		
RKI	Robert Koch-Institut		
RNA	Ribonukleinsäure		
RSV	respiratorische Syncytialviren		

Hände-Desinfektion

Standard-Einreibemethode für die hygienische Hände-Desinfektion gem. EN 1500



1. Schritt:
Handfläche
auf Handfläche



2. Schritt:
Rechte Handfläche
über linkem
Handrücken und
linke Handfläche
über rechtem
Handrücken



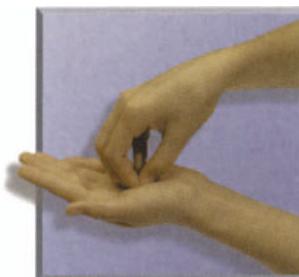
3. Schritt:
Handfläche
auf Handfläche
mit verschränkten,
gespreizten Fingern



4. Schritt:
Außenseite
der Finger auf
gegenüberliegende
Handflächen mit
verschränkten
Fingern



5. Schritt:
Kreisendes Reiben
des rechten Daumens
in der geschlossenen
linken Handfläche
und umgekehrt



6. Schritt:
Kreisendes Reiben
hin und her
mit geschlossenen
Fingerkuppen der
rechten Hand in der
linken Handfläche
und umgekehrt

Desinfektionsmittel in die hohlen, trockenen Hände geben. Nach dem oben aufgeführten Verfahren das Produkt 30 Sek. in die Hände bis zu den Handgelenken kräftig einreiben. Die Bewegungen jedes Schrittes fünfmal durchführen. Nach Beendigung des 6. Schrittes werden einzelne Schritte bis zur angegebenen Einreibedauer wiederholt. Im Bedarfsfall erneut Hände-Desinfektionsmittel entnehmen. Darauf achten, dass die Hände die gesamte Einreibezeit feucht bleiben.

Hände-Desinfektion

Die chirurgische Hände-Desinfektion nach der Einreibemethode



1. Schritt:
Ggf. kurze
Wäschung
der Hände mit
einer milden
Waschlotion;
Hände sorgfältig
abspülen



2. Schritt:
Gründlich mit
einem Einmal-
handtuch
abtrocknen



3. Schritt:
Das Hände-
Desinfektionsmittel
aus dem Spender
(Hebel mit dem
Ellenbogen
betätigen) in die
trockene hohle
Hand geben



4. Schritt:
Das alkoholische
Einreibspray
über einen
Zeitraum von
3 Minuten (je
nach Präparat)
in einzelnen
Portionen
einreiben.
Im ersten Schritt
Hände, Unterarme
bis einschließlich
Ellenbogen
desinfizieren



5. Schritt:
Daran anschließend
den halben
Unterarm und
die Hände
und im letzten
Schritt nur
noch die Hände
desinfizieren.
Dabei
Hände über
Ellenbogenniveau
halten



6. Schritt:
Nach dem
Desinfektions-
vorgang Hände
und Unterarme
nicht mehr
abtrocknen.
ACHTUNG:
Nicht mit
feuchten Händen
die Handschuhe
anziehen

Die Haut über den gesamten Anwendungszeitraum mit dem Hände-Desinfektionsmittel benetzen. Die letzte Portion bis zur Aufrocknung einreiben. Jede Portion sollte aus etwa 1,5-3 ml Desinfektionslösung bestehen. Diese Menge erhält man ggf. durch mehrmalige Betätigung des Spenderhebels (abhängig von der Einstellung der Dosierpumpe des Spenders). Bei der chirurgischen Hände-Desinfektion mit alkoholischen Einreibspräparaten die Hinweise zur hygienischen Hände-Desinfektion beachten.

Definitionen	
Hygienische Händewaschung	Waschverfahren mit einer antimikrobiellen Waschlotion. Es bewirkt die mechanische Entfernung sowie Abtötung bzw. Inaktivierung der transienten Mikroorganismen, ohne deren Verbreitung in die Umgebung auszuschließen.
Hygienische Händedesinfektion	Einreibeverfahren ohne Zusatz von Wasser. Es bewirkt die Abtötung bzw. Inaktivierung der transienten Mikroorganismen, ohne dass ein Risiko zur Keimverbreitung in die Umgebung bzw. zur Rekontamination der Hände durch evtl. im Wasser vorhandene Mikroorganismen besteht.
Chirurgische Händewaschung	Waschverfahren mit einer antimikrobiellen Waschlotion vor einer Operation durch Anwendung eines bakteriziden Produkts, das gegen die mikrobielle Flora der Hände gerichtet ist, um die Übertragung von Mikroorganismen in die chirurgische Wunde zu verhindern.
Chirurgische Händedesinfektion	Einreibeverfahren ohne Zusatz von Wasser vor einer Operation durch Anwendung eines bakteriziden Produkts, das gegen die mikrobielle Flora der Hände gerichtet ist, um die Übertragung von Mikroorganismen in die chirurgische Wunde zu verhindern.
Reduktionsfaktor (RF)	Maß für die Keimreduktion. In Suspensionsversuchen wird beispielsweise die Reduktion der Testkeime bestimmt. Die Differenz der \log_{10} -Werte der Keimkonzentration vor (z. B. 100.000.000 Keime pro ml) und nach der Einwirkung eines Desinfektionsmittels (z. B. 1000 Keime pro ml) ergibt den RF (z. B. 5).
Sofortwirkung	Maß für die Verringerung der Hautflora unmittelbar nach Beendigung der chirurgischen Händedesinfektion.
Langzeitwirkung	Maß für die Verringerung der Hautflora, nachdem nach Beendigung der chirurgischen Händedesinfektion für die Dauer von 3 Stunden chirurgische Handschuhe getragen wurden.
Remanenzwirkung	Signifikant bessere Wirkung eines Hände-Desinfektionsmittels im Vergleich zum Referenzverfahren, nachdem nach Beendigung der chirurgischen Händedesinfektion für die Dauer von 3 Stunden chirurgische Handschuhe getragen wurden.
Referenzverfahren	Vergleichsverfahren zur Bewertung der bakteriziden Wirkung von Präparaten zur Händehygiene: <ol style="list-style-type: none"> 1. Hygienische Händewaschung: 1 Minute Waschen mit Kaliseife (nicht-antimikrobielle Flüssigseife) 2. Hygienische Händedesinfektion: 1 Minute Einreiben mit 2-Propanol (60 %, v/v) 3. Chirurgische Händedesinfektion und -waschung: 3 Minuten Einreiben mit 1-Propanol (60 %, v/v)
Log ₁₀ -Stufen	Maßeinheit für die Beschreibung der Keimreduktion. Beispiel: Bei einer Ausgangskeimzahl von 10^6 Keimen pro ml (der \log_{10} -Wert entspricht 6) wird durch das Desinfektionsmittel eine Reduktion auf 10^3 Keime pro ml erzielt (der \log_{10} -Wert entspricht 3). Dieses entspricht einer Reduktion um 3 \log_{10} -Stufen.